

UNIVERSITE D'AMIENS - FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1975

N°

1025

Jean-Paul LEGENDRE

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'OSTEOPOROSE IDIOPATHIQUE
DE L'ADULTE JEUNE

(A PROPOS DE 3 OBSERVATIONS)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 16 AVRIL 1975

Président du Jury : M. le Professeur QUICHAUD
Juges : M. le Professeur BAILLET
: M. le Docteur MARIETTE

Jean-Paul LEGENDRE

CONTRIBUTION À L'ÉTUDE
DE L'OSTÉOPOROSE IDIOPATHIQUE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Division d'Enf.)
PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
LE 16 AVRIL 1975

Président du jury : M. le Professeur QUICHAUD
Juges : M. le Professeur BAILLET
M. le Docteur MARIETTE

A JOSETTE, MA FEMME
A MARIE-ANNE, MA FILLE
Jean-Paul LEGENDRE

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'OSTEOPOROSE IDIOPATHIQUE
DE L'ADULTE JEUNE

(A PROPOS DE 3 OBSERVATIONS)



THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 16 AVRIL 1975

Président du Jury : M. le Professeur QUICHAUD
Juges : M. le Professeur BAILLET
: M. le Docteur MARIETTE

Jean-Paul LEGENDRE

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'OSTÉOPOROSE IDIOPATHIQUE
DE L'ADULTE JEUNE
(A PROPOS DE 3 OBSERVATIONS)



THESE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)
PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
LE 16 AVRIL 1975

Président du Jury : M. le Professeur QUICHAUD
Juges : M. le Professeur BAILLET
: M. le Docteur MARLETTE

A MAMAN D'ADRIENNE

A JOSETTE, MA FEMME

A EMMANUELLE ET A MARIE, MES FILLES

A MES BEAUX PARENTS

Je dédie affectueusement cette thèse

A FRANCESCA ET A LUCAS

A GARY ET A JACLYN

A BRIGITTE

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUTES MES AMIS

A MES PARENTS

En témoignage de ma profonde gratitude.

Qu'ils soient ici remerciés des marques
d'affection et des vifs encouragements
qu'ils m'ont toujours prodigués.

A MES BEAUX PARENTS

A FRANÇOISE ET A DIDIER

A CATHY ET A JACKY

A BRIGITTE

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. QUICHAUD

Professeur titulaire de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service
Chevalier des Palmes Académiques

Vous m'avez fait bénéficier de votre
savoir.

Vous m'avez accueilli avec bienveillance
et bien voulu me confier le sujet de cette thèse
dont vous avez guidé la réalisation.

Vous me faites aujourd'hui l'honneur d'en
présider le jury.

Qu'il me soit ici permis de vous exprimer
toute ma reconnaissance et mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. BAILLET

Maître de Conférence Agrégé de Médecine Expérimentale
et Comparée
Médecin des Hôpitaux

Vous m'avez beaucoup appris.

Vous avez facilité, par vos précieux
conseils, mes premiers contacts avec l'Hôpital.

Je suis heureux de vous compter au nombre
de mes juges et je vous prie de bien vouloir
trouver ici l'expression de ma vive gratitude.

A Monsieur le Docteur L. MARIETTE

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Ancien Chef de Clinique à la Faculté
Chef du Service de Médecine du Centre Hospitalier
de Beauvais.

Vous m'avez accueilli dans votre service où j'ai pu bénéficier, au cours de trois années de stage, de votre grande expérience et de vos judicieux conseils.

Vous avez bien voulu m'honorer de votre confiance en maintes circonstances.

Enfin vous me faites l'honneur et le plaisir d'accepter de juger mon modeste travail.

Je vous remercie pour la bienveillance que vous m'avez toujours témoignée et vous prie de recevoir l'assurance de ma déférente reconnaissance.

Au Docteur J.P. BOURY

En remerciement de l'aide précieuse qu'il
m'a apportée.

A MES AMIS, les INTERNES du CENTRE HOSPITALIER DE BEAUVAIS.

INTRODUCTION

FORME CLINIQUE PARTICULIERE DE CETTE OSTEOPATHIE TRES FREQUENTE QU'EST L'OSTEOPOROSE, L'OSTEOPOROSE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE JEUNE SE CARACTERISE PAR SA SURVENUE CHEZ UN ADULTE (HOMME OU FEMME), AGE DE MOINS DE 55 ANS ET INDEMMÉ DE TOUTE AFFECTION CONNUE COMME POUVANT ETRE A L'ORIGINE D'UNE OSTEOPOROSE.

Ces caractères l'opposent :

- d'une part, à L'OSTEOPOROSE COMMUNE, c'est à dire l'ostéoporose pré-sénile des sujets âgés de 55 ans à 65 ans (dans ce groupe se situe l'ostéoporose post-ménopausique), et à l'ostéoporose sénile des sujets âgés de plus de 65 ans.

- d'autre part, aux OSTEOPOROSSES SECONDAIRES, consécutives à un grand nombre d'affections diverses parmi lesquelles certaines endocrinopathies et certaines maladies du tractus digestif tiennent une place prépondérante.

L'ostéoporose idiopathique de l'adulte jeune fut individualisée pour la première fois en 1944 par ALBRIGHT , REIFENSTEIN et FORBES , qui en décrivirent le premier cas. (2).

Plusieurs observations de cette affection ont par ailleurs été rapportées par MEULENGRACHT (7) en 1939 (2cas), BURROWS et GRAHAM (20) en 1947 (7 cas) BAUER et coll. (5) en 1957 (1 cas), MERONEY et coll. (68) en 1958 (1 cas).

JACKSON, en 1958, dans une revue d'ensemble, fit l'analyse de 27 observations personnelles ou recueillies dans la littérature. (50).

HIOCO, MIRAVET et BORDIER d'une part (46), DE SEZE d'autre part (99), publièrent en 1964 le compte-rendu de travaux portant sur 42 observations de cette affection.

Plus récemment, DE SEZE et HIOCO, en 1971, à l'occasion de la publication d'un travail relatif à l'étude d'une cinquantaine d'observations (101), confirmèrent l'hypothèse émise dès 1963, et qui faisait de l'ostéoporose idiopathique de l'adulte jeune la conséquence d'une hyperostéolyse. Cette hypothèse reposait essentiellement sur les résultats de l'exploration isotopique du métabolisme phosphocalcique et sur les données fournies par les premières études histologiques quantitatives de l'os ostéoporotique.

Seuls les résultats d'un tel bilan permettent :

1) tout d'abord, d'affirmer le diagnostic d'ostéoporose, les autres causes de décalcification diffuse du squelette étant exclues.

2) d'affirmer ensuite qu'il s'agit d'une ostéoporose idiopathique, et ceci de deux façons : Directement, en mettant en évidence les caractéristiques cliniques, radiologiques, biologiques et histologiques propres à cette affection ; indirectement en montrant que le sujet n'est atteint d'aucune maladie capable d'engendrer une ostéoporose.

- En un troisième temps, nous ferons le point sur les conceptions anciennes et actuelles de la physiopathologie et de la pathogénie de cette affection.

Nous aborderons ensuite le problème du traitement, problème d'autant plus important que l'évolution de l'ostéoporose idiopathique de l'adulte jeune est rapide, pouvant conduire en quelques années un homme ou une femme jeune à un état quasi-grabataire.

Au préalable, il apparaît nécessaire de rappeler la DEFINITION DU TERME OSTEOPOROSE.

Celle-ci se définit anatomiquement comme une réduction du volume tissulaire osseux par unité de volume d'os, le tissu osseux restant n'étant pas différent du tissu osseux normal.

Cette définition de NORDIN (77), qui a le mérite de ne pas sous-entendre de mécanismes pathogéniques, appelle plusieurs remarques :

- LA QUANTITE DU TISSU OSSEUX PRESENT DANS LE SQUELETTE DIMINUE AVEC L'AGE, ET CECI D'UNE MANIERE DIFFERENTE DANS LES DEUX SEXES (71).

On admet généralement que seule une déperdition de tissu osseux excessive, compte-tenu de l'âge et du sexe du sujet, peut être appelée ostéoporose.

Cependant, certains auteurs, URIST notamment, ont proposé d'appeler OSTEOPOROSE PATHOLOGIQUE cette perte excessive d'os, par opposition à la perte de tissu osseux en rapport avec l'âge, qu'ils appellent OSTEOPOROSE PHYSIOLOGIQUE. Cependant, l'emploi de cette terminologie suppose que la perte d'os en rapport avec l'âge est un processus normal, ce qui est loin d'être certain.

D'autres auteurs, et en particulier BAUER et coll. en Suède, qui ont pour la première fois introduit ce terme dans la littérature, parlent d'OSTEOPE-NIE en présence d'une diminution de la masse osseuse, le terme ostéoporose étant alors réservé à un état clinique caractérisé par une combinaison d'ostéopénie et de fractures. (qu'il s'agisse de tassements vertébraux ou de fractures des os périphériques). Dans cette optique, l'ostéopénie apparaît comme étant à l'ostéoporose ce que le pré-diabète est au diabète.

Si les os sont suffisamment protégés contre des forces mécaniques supérieures à leur résistance, l'ostéopénie peut ne jamais se transformer en ostéoporose.

Pour notre part, nous pensons que l'ON DOIT PARLER D'OSTEOPOROSE LORSQUE LE VOLUME TISSULAIRE OSSEUX EST INFÉRIEUR AUX VALEURS NORMALES POUR L'ÂGE ET LE SEXE DU SUJET, MEME S'IL N'EXISTE PAS DE FRACTURES.

- LA DÉPERDITION OSSEUSE, QU'ELLE SOIT EN RAPPORT AVEC L'ÂGE OU AVEC UNE OSTÉOPOROSE, AFFECTE LE SQUELETTE ENTIER, MAIS S'EFFECTUE À DES TAUX DIFFÉRENTS DANS DES SECTEURS DIFFÉRENTS.

En particulier, si l'on considère les deux compartiments osseux, si on peut les appeler ainsi, que représentent l'os cortical et l'os trabéculaire ou os spongieux, la déperdition osseuse affecte surtout ce dernier, d'où la forte prédominance vertébro-pelvienne de la déminéralisation osseuse d'origine ostéoporotique, du fait de la grande richesse des vertèbres et des os du bassin en os spongieux. Ceci explique encore que les malades atteints d'ostéoporose puissent avoir des os périphériques parfaitement normaux. Seules les ostéoporoses sévères s'accompagnent d'une atteinte du squelette appendiculaire.

Il apparaît donc nécessaire de préciser la localisation du site osseux au niveau duquel la constatation d'une réduction du volume tissulaire osseux permet de parler d'ostéoporose.

La grande majorité des auteurs admet aujourd'hui que ce site osseux est l'os trabéculaire vertébral.

Or, il est maintenant bien établi que la crête iliaque reflète l'état des vertèbres.

La réduction de l'os trabéculaire vertébral a donc son équivalent au niveau de l'os trabéculaire de la crête iliaque (et vraisemblablement au niveau de tous les autres sites osseux trabéculaires dans le corps).

L'étude des coupes d'os prélevé par ponction-biopsie de la crête iliaque permet donc d'avoir un reflet fidèle de l'état vertébral.

AINSI, L'OSTÉOPOROSE PEUT MAINTENANT ÊTRE PLUS PRÉCISEMENT DÉFINIE. COMME UNE RÉDUCTION DU VOLUME TISSULAIRE OSSEUX, EXCESSIVE POUR LE SEXE ET L'ÂGE DU SUJET, LES MESURES ÉTANT EFFECTUÉES SUR DES FRAGMENTS OSSEUX PRÉLEVÉS PAR PONCTION-BIOPSIE DE LA CRÊTE ILIAQUE.

P R E M I E R E P A R T I E

OBSERVATIONS

O B S E R V A T I O N N ° 1

Monsieur PET.. Pierre est hospitalisé en octobre 1971 pour le DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE D'UNE FRAGILITE OSSEUSE.

L'HISTOIRE CLINIQUE de ce malade, âgé de 49 ans, est marquée par une succession de fractures consécutives à des traumatismes minimes, ou apparemment spontanées, découvertes inopinément lors d'examens radiologiques pratiqués pour de toutes autres raisons.

C'est à l'âge de 32 ans, soit 17 ans plus tôt, qu'une chute de bicyclette provoque la première de ces fractures, localisée au coude gauche. Un an plus tard, dans des circonstances identiques, survient une fracture du coude droit associée, d'une part à un traumatisme crânien bénin, et d'autre part à un tassement de la neuvième vertèbre dorsale.

Il semble que déjà à cette époque une déminéralisation du squelette a été radiologiquement constatée.

Au cours des dix années suivantes, Monsieur PET.. est de nouveau victime de deux fractures du bras droit, de quatre ou cinq fractures de côtes et de trois tassements vertébraux affectant la deuxième vertèbre dorsale, la première et la troisième vertèbres lombaires.

Simultanément, des douleurs rachidiennes apparaissent. D'abord localisées à la région dorsale, elles atteignent, après quelques années d'évolution, l'ensemble du rachis.

Fractures et douleurs vont avoir un retentissement considérable sur la vie du malade en rendant impossible toute activité professionnelle et physique, provoquant ainsi une prise de poids importante (plus de quinze kilos en quinze ans), elle-même responsable d'une aggravation de l'impotence fonctionnelle.

Chez ce malade se sentant très diminué apparaîtrait alors un déséquilibre nerveux avec tendance dépressive à l'origine d'une tentative d'autolyse suivie d'une hospitalisation en milieu psychiatrique.

Il est à noter enfin que de nombreuses médications antalgiques (PHE-NACETINE en particulier, dont des doses considérables ont été ingérées pendant plusieurs années) et anti-ostéoporotiques (CALCIUM - ANABOLISANTS) ont été utilisées sans succès.

L'EXAMEN CLINIQUE, à l'entrée dans le service, apporte peu de renseignements.

L'interrogatoire ne permet pas de retrouver d'antécédents personnels ou familiaux notables. En particulier, il n'existe pas de notion de fragilité osseuse familiale.

À l'inspection, il est constaté une importante obésité (92 kilos pour 1,65 m), sans tendance à la répartition facio-tronculaire des graisses. La peau est de coloration normale. Il n'y a pas de vergetures. Il n'existe pas de troubles dysmorphiques.

Une certaine dyspnée d'effort ne s'accompagne pas de substratum objectif pulmonaire ou cardiaque susceptible de l'expliquer. Les chiffres tensionnels, un peu élevés au début de l'hospitalisation (19/11) vont se normaliser rapidement sous l'effet du repos.

Sur le plan digestif, il n'existe ni anorexie, ni troubles du transit intestinal. Le foie est de volume normal.

Sur le plan réno-urinaire, il n'y a ni troubles mictionnels, ni anomalies des urines. Le malade n'a jamais présenté de crises de coliques néphrétiques.

Pilosité pubienne et axillaire et organes génitaux sont normaux.

L'examen neurologique ne révèle pas d'anomalies. Il n'y a pas d'amyotrophie. L'audition est respectée. Les sclérotiques sont de coloration normale. Il n'y a pas de goître décelable à la palpation de la région thyroïdienne.

Les articulations sont normales, à l'exception de séquelles post-fracturaires des coudes. Il n'existe pas de déformations osseuses visibles.

L'examen du rachis met en évidence une certaine raideur, sans troubles apparents de la statique rachidienne.

LES RADIOGRAPHIES DU SQUELETTE mettent en évidence une déminéralisation osseuse diffuse.

Celle-ci est plus marquée au niveau des mains, des côtes, du crâne dont la morphologie est par ailleurs normale, mais prédomine néanmoins au niveau du rachis.

Il n'y a pas de troubles notables de la statique rachidienne, mais on retrouve les tassements vertébraux mentionnés précédemment. La neuvième vertèbre dorsale et la première vertèbre lombaire ont un aspect cunéiforme. Il existe un enfoncement des plateaux supérieurs des corps de la deuxième vertèbre dorsale et de la troisième vertèbre lombaire.

On ne constate ni déformations osseuses, ni stries de LOOSER-MILKMAN, ni signes d'ostéose fibro-kystique.

Il n'existe pas de calcifications artérielles ou viscérales, en particulier au niveau des aires rénales.

Les résultats des EXPLORATIONS DU METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE sont consignés dans les tableaux 1 et 2.

TABLEAU 1 : ETUDE STATIQUE DU METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

				Valeurs Moyennes	Valeurs Normales
Calcémie (mg/l)	93	94	90	92	100 $\pm$ 5
Phosphorémie (mg/l)	25	32	24	27	34 $\pm$ 7
Calciurie (mg/24 h)	154	174	-	163	80 - 250
Phosphaturie (mg/24 h)	620	588	-	604	600 $\pm$ 200
Clearance du phosphore (ml/mn)	17,3	12,7	-	15	8 - 15
Taux de réabsorption tubulaire du phosphore	76 %	87 %	-	81 %	85 - 95%
Clearance du calcium (ml/mn)	1,1	1,28	-	1,19	
Phosphatases alcalines (unités Bodansky)	5,1	-	-	5,1	1,5 $\pm$ 0,6
Hydroxyprolinurie (mg/24 h)	7,50	4,25	-	5,87	25 $\pm$ 10

- LE BILAN BASAL est sensiblement normal, en dehors d'une discrète hypophosphorémie. On remarque cependant que le taux des phosphatases alcalines est un peu élevé, et que l'hydroxyprolinurie est basse.

TABLEAU 2 : ETUDE DYNAMIQUE DU METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

	calciurie initiale (mg/24 h)	calciurie après épreuve (mg/24 h)	pourcentage de modification
Hypercalciurie provoquée (perfusion intraveineuse de 1282 mg de CALCIUM)	163	760	+ 597 mg soit 46,5 % de la quantité perfusée
Epreuve au phytate de sodium	163	54	-109 mg soit -67%
Epreuve au calciférol	163	174 (?)	+ 11 mg

- LES RESULTATS DES EPREUVES DYNAMIQUES sont en faveur d'une ostéoporose, à l'exception du test au calciférol qu'il convient d'interpréter avec réserves. En effet, le volume des urines des 24 heures ayant été mal précisé, le chiffre de la calciurie après épreuve est fortement sujet à caution.

LES AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES n'apportent aucun élément nouveau.

- L'EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE est normal. Il n'y a pas de cataracte ou d'anomalies du fond d'oeil.

- LES EXAMENS BIOLOGIQUES SANGUINS ET URINAIRES sont tous normaux, en dehors de la courbe d'hyperglycémie provoquée qui révèle l'existence d'un état pré-diabétique, alors que la glycémie à jeun est normale, (0;94 g/l).

Numération-formule sanguine et vitesse de sédimentation (2 - 5 mm) sont normales. Les taux du fer sérique (120 µg pour 100 ml), de l'acide urique (76 mg/l), du cholestérol total (2,85 g/l), des lipides totaux (6,2 g/l), des protides totaux (71 g/l) sont normaux.

L'électrophorèse des protides sanguins est sensiblement normale (albumine : 47 % ; alpha-1-globulines : 6 % ; alpha-2-globulines : 11 % ; bêta-globulines : 18 % ; gamma-globulines : 18 %).

Dans les urines, il n'y a ni sucre, ni albumine, ni éléments cellulaires anormaux. La clearance de la créatinine endogène est de 90 ml/mn.

Enfin, l'élimination urinaire quotidienne des 17 cétostéroïdes et des 17 hydroxycorticostéroïdes est également normale. (17 cétostéroïdes : 6 mg/24 h ; 17 hydroxycorticostéroïdes : 10,5 mg/24 h).

AU TOTAL, CHEZ CET HOMME JEUNE ATTEINT DE DEMINERALISATION DIFFUSE DU SQUELETTE, LES RESULTATS DES EXPLORATIONS STATIQUES ET DYNAMIQUES DU METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE PERMETTENT DE POSER LE DIAGNOSTIC D'OSTEOPOROSE.

LA NEGATIVITE DU BILAN ETIOLOGIQUE PERMET D'AFFIRMER LE CARACTERE IDIOPATHIQUE DE CETTE OSTEOPOROSE SEVERE ET INVALIDANTE QUI A ETE TRAITEE PAR LES MEDICATIONS ANTI-OSTEOPOROTIQUES CLASSIQUES PENDANT AU MOINS DEUX ANS.

Le traitement associait :

- du CALCIUM à fortes doses (1500 mg par jour), en cures de vingt jours par mois, alternées avec des cures de dix jours par mois de PHOSPHORE (1500 mg par jour).

- de la VITAMINE D 3, par voie orale, à la dose de 200.000 unités par semaine.

- un ANABOLISANT DE SYNTHÈSE, le décanoate de 19 NOR-ANDROSTENOLONE, à la posologie de 50 mg par voie intramusculaire toutes les trois semaines.

Ces médications ont été associées à un régime hypocalorique et pauvre en glucides, afin de lutter contre l'obésité et le pré-diabète.

OBSERVATION N° 2

Monsieur POR... Jean, âgé de 59 ans, a présenté deux ans auparavant une lombalgie aiguë consécutive à un effort de levage, et d'intensité telle qu'une immobilisation complète au lit pendant trois mois avait été nécessaire.

Sur les radiographies du rachis pratiquées à cette époque, une déminéralisation osseuse et un tassement cunéiforme de la deuxième vertèbre lombaire avaient été constatés.

A la suite de cet épisode aigu initial, une certaine activité avait pu être reprise, mais des douleurs lombaires intenses, rendant tout effort pénible, avaient persisté malgré un traitement par le calcium, la vitamine D et les anabolisants.

Devant cet échec thérapeutique, le malade est finalement hospitalisé.

L'EXAMEN CLINIQUE, à l'entrée dans le service, est pauvre chez ce malade en bon état général.

L'interrogatoire ne permet pas de retrouver d'antécédents pathologiques, personnels ou familiaux, notables.

A l'inspection, on ne constate ni troubles dysmorphiques, ni mélanodermie.

Les poumons et le cœur sont cliniquement normaux. La tension artérielle est à 15/10.

Il n'y a pas de troubles digestifs. L'appétit est conservé. Les selles sont normales. L'abdomen est souple. Le foie n'est pas augmenté de volume.

Il n'y a pas de troubles mictionnels, pas d'anomalies des urines. Il n'existe pas d'antécédents de coliques néphrétiques. La prostate est de volume normal. La pilosité pubienne et axillaire et les organes génitaux sont normaux.

OBSERVATION N° 2

Monsieur POR... Jean, âgé de 59 ans, présenté deux ans auparavant une lombalgie aiguë consécutive à un effort de levage, et d'intensité telle qu'une immobilisation complète au lit pendant trois mois avait été nécessaire. Sur les radiographies du rachis pratiquées à cette époque, une déviation nervalisation cassée et un tassement coniforme de la deuxième vertèbre lombo-sacrée avaient été constatés.

A la suite de cet épisode aigu initial, une certaine activité avait pu être reprise, mais des douleurs lombaires intenses, rendant tout effort impossible, avaient persisté malgré un traitement par le calcium, la vitamine D et les analgésiques.

Devant cet échec thérapeutique, le malade est finalement hospitalisé.

L'EXAMEN CLINIQUE, à l'entrée dans le service, est pauvre chez ce malade en bon état général.

L'interrogatoire ne permet pas de retrouver d'antécédents pathologiques particuliers ou familiaux, notables.

A l'inspection, on ne constate ni troubles dysmorphiques, ni anomalies de la démarche.

Les membres et le tronc sont cliniquement normaux. La température rectale est à 38°.

Il n'y a pas de troubles digestifs. L'appétit est conservé. Les selles sont normales. L'abdomen est souple, le foie n'est pas augmenté de volume.

Il n'y a pas de troubles mitochondriaux, pas d'anomalies des urines. Il n'existe pas d'antécédents de colliques néphrétiques. La pression artérielle est de 120/80 mmHg. Les organes génitaux sont normaux. La pilosité pubienne et axillaire et les organes génitaux sont normaux.

L'examen neurologique ne montre pas d'anomalies. Il n'y a pas d'amyotrophie. L'audition est normale.

Il n'existe pas de goître, pas de coloration bleue des sclérotiques.

Il n'y a pas d'atteinte articulaire.

L'examen du rachis ne montre qu'une limitation des mouvements de la colonne lombaire, sans troubles statiques apparents.

LES RADIOGRAPHIES DU SQUELETTE mettent en évidence une hypertransparence radiologique osseuse, particulièrement nette au niveau :

- du bassin et du rachis, au niveau duquel on retrouve le tassement cunéiforme de la deuxième vertèbre lombaire. Il n'y a pas de troubles notables de la statique rachidienne.

- du crâne dont la voûte a un aspect vermoulu.;

- des os des membres, au niveau desquels on constate un amincissement des corticales diaphysaires.

LES RESULTATS DES EXPLORATIONS STATIQUES ET DYNAMIQUES DU METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE (tableaux 1 et 2) plaident en faveur du diagnostic d'ostéoporose.

TABEAU 1 : ETUDE STATIQUE DU METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE

CALCEMIE (mg/l)	96
PHOSPHOREMIE (mg/l)	32
CALCIURIE (mg/24 h)	192
PHOSPHATURIE (mg/24 h)	520
PHOSPHATASES ALCALINES (u. BODANSKY)	1

TABLEAU 2 : ETUDE DYNAMIQUE DU METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE

	CALCIURIE INITIALE (mg/24 h)	CALCIURIE APRES EPREUVE (mg/24 h)	POURCENTAGE DE MODIFICATION
HYPERCALCIURIE PROVOQUEE (perfusion intraveineuse de 810 mg de calcium)	192	435	+ 243 mg soit 30% de la quan- tité perfusée
EPREUVE AU PHYTATE DE SODIUM	192	101 et 72	- 91 et - 120mg soit - 47,4 % et - 62,5 %
EPREUVE AU CALCIFEROL	192	272	+ 80 mg

Toutes les AUTRES EXPLORATIONS COMPLEMENTAIRES sont négatives.

- L'EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE est normal. Il n'y a pas de cataracte.

- LES EXAMENS BIOLOGIQUES SANGUINS ET URINAIRES sont également normaux, en particulier l'hémogramme, l'urée sanguine (0,36 g/l), la glycémie (0,74 g/l), la protidémie (71,5 g/l), l'électrophorèse des protides sanguins (albumine : 43 % ; alpha-1-globulines : 7 % ; alpha-2-globulines : 11 % ; bêta-globulines : 15 % ; gamma-globulines : 24 %). La vitesse de sédimentation est discrètement accélérée (12 mm - 35 mm).

Dans les urines, il n'y a ni sucre, ni albumine. Le culot est normal.

Les taux d'élimination urinaire quotidienne des 17 cétostéroïdes et des 17 hydroxystéroïdes sont légèrement inférieurs aux taux normaux. (17 céto-
stéroïdes : 2,9 mg/24 h ; 17 hydroxycorticostéroïdes : 3,9 mg/24 h).

AU TOTAL, LE TABLEAU RADIO-CLINIQUE ET BIOLOGIQUE EST CELUI D'UNE OSTÉOPOROSE IDIOPATHIQUE. LE DEBUT APPARENT DE CETTE OSTÉOPOROSE ETANT TRES PROBABLEMENT NETTEMENT POSTERIEUR AU DEBUT REEL DE LA MALADIE, CELLE-CI PEUT DONC ETRE CONSIDEREE COMME UNE OSTÉOPOROSE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE JEUNE.

Cette ostéoporose a été traitée pendant deux ans par les MEDICATIONS CLASSIQUES, à savoir :

- Le calcium à fortes doses (1.500 mg par jour) en cures de 20 jours par mois .

- Le phosphore, en cures de 10 jours par mois .

- Les anabolisants de synthèse : METENOLONE (20 mg par jour par voie intramusculaire) puis DECANOATE DE 19 NOR-ANDROSTENOLONE (50 mg tous les 15 jours).

- Les oestrogènes à doses fortes (75 à 100 mg de diéthylstilboestrol par jour), pendant trois à cinq semaines, puis aux doses habituelles.

Des massages et de la gymnastique rachidienne ont été associés à ce traitement.

Celui-ci semble avoir été correctement suivi, à en juger par l'apparition d'une gynécomastie consécutive à l'oestrogénothérapie.

Malgré cela, L'OSTEOPOROSE N'A PAS ETE AMELIOREE MAIS SEULEMENT STABILISEE.

- Les lombalgies ont persisté avec parfois même des épisodes d'aggravation ;

- Sur le plan clinique aucun élément nouveau n'est apparu, en dehors de troubles mictionnels épisodiques sans hypertrophie prostatique bien nette, ni au toucher rectal, ni sur les clichés de l'uréthro-cystographie rétrograde qui a été effectuée.

Une accentuation de la limitation des mouvements de la colonne vertébrale a, par ailleurs, été constatée.

- Radiologiquement, le squelette ne s'est pas reminéralisé. Il n'est pas apparu de nouveau tassement vertébral.

- Biologiquement, il n'a pas été constaté de modifications notables des résultats des explorations du métabolisme phospho-calcique (tableau 3).

	AVANT TRAITEMENT	APRES DEUX ANS DE TRAITEMENT
CALCEMIE (mg/l)	96	88
PHOSPHOREMIE (mg/l)	32	35
CALCIURIE (mg/24 h)	192	153
PHOSPHATASES ALCALINES (U. BODANSKY)	1	2

La seule modification apportée au traitement a été l'adjonction d'une vitaminothérapie D (200.000 unités de vitamine D 3 par semaine).

Deux mois après la dernière consultation, Monsieur POR... était hospitalisé dans un service de cardiologie pour un infarctus du myocarde à localisation postérieure dont l'évolution semble avoir été favorable.

O B S E R V A T I O N N ° 3

Trois mois plus tôt, Monsieur L.. François, âgé de 27 ans, a présenté une lombalgie aiguë apparue à la suite d'efforts physiques. Les douleurs, intenses, permanentes, irradiant vers la région sacrée et la face postérieure des cuisses, étaient aggravées par la station debout et la marche, et calmées par le repos en décubitus. Leur persistance, en dépit du traitement prescrit par le médecin traitant, a conduit ce dernier à faire pratiquer des radiographies du rachis dorso-lombaire qui révélèrent une déminéralisation vertébrale.

C'est pour tenter de résoudre le problème étiologique posé par cette déminéralisation que le malade est hospitalisé en octobre 1973.

L'EXAMEN CLINIQUE, à l'entrée dans le Service, est pratiquement négatif.

L'interrogatoire ne retrouve comme antécédent personnel notable qu'un épisode lombalgique à l'âge de vingt ans, et une fracture de la rotule survenue deux ans auparavant à la suite d'une chute sur les genoux. Sur le plan familial, le seul élément pouvant faire évoquer une fragilité osseuse est une fracture du poignet dont fut victime, au cours de l'hiver précédent, le père du malade. Cette fracture était consécutive à une chute provoquée par le verglas.

L'état général de Monsieur L.. semble satisfaisant. Il se plaint cependant d'une asthénie importante, surtout vespérale, déjà ancienne. Néanmoins, son poids est stable (56 kilos pour 1 m 60) ; il n'a pas de fièvre.

La peau est de coloration normale ; il n'existe pas de troubles dysmorphiques, en particulier au niveau du crâne.

L'examen du rachis met en évidence, au point de vue statique, une discrète cyphose dorsale avec hyperlordose lombaire.

Sur le plan dynamique, il n'existe pas de limitation des mouvements de la colonne vertébrale, tant en ce qui concerne la flexion et l'extension que les mouvements d'inflexion latérale.

Au niveau des membres, il n'y a pas de déformations osseuses visibles, et les articulations sont normales.

L'auscultation pulmonaire et cardiaque n'objective pas d'anomalies. Le pouls est à 80 pulsations par minute. La tension artérielle est de 13/8.

Sur le plan digestif, il existe quelques petits troubles fonctionnels banaux, favorisés par les contrariétés : inappétence, brûlures épigastriques épisodiques. Il n'y a pas de troubles du transit intestinal. Les selles sont normales. L'abdomen est souple. Le foie et la rate ne sont pas palpables.

Il n'existe ni anomalies des urines, ni troubles mictionnels. On ne retrouve pas d'antécédents de coliques néphrétiques.

La pilosité est normale, de même que les organes génitaux. L'examen neurologique est négatif. Il n'y a pas d'amyotrophie.

L'audition est normale. Il n'existe pas de goître. Les sclérotiques ont une teinte légèrement bleutée. (Il est à noter que ce caractère n'a pas été retrouvé dans la famille du malade).

LES RADIOGRAPHIES DU SQUELETTE entier mettent en évidence une déminéralisation osseuse diffuse.

Cette déminéralisation affecte les os des membres, le bassin, le crâne qui ne présente pas l'aspect de "crâne à rebord", mais prédomine au niveau du rachis où l'on constate de nombreux tassements vertébraux à l'origine d'une cyphose dorsale et d'une hyperlordose lombaire. Les vertèbres atteintes sont soit cunéiformes, soit biconcaves.

Il existe en outre une bascule du bassin par inégalité des membres inférieurs.

Les diaphyses des os des membres sont de structure tout à fait normale.

Il n'existe pas de calcifications viscérales visibles, en particulier au niveau des aires rénales. D'ailleurs, les tomographies des loges rénales confirment l'absence de signes radiologiques de néphrocalcinose.

LES RESULTATS DES EXPLORATIONS DU METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE orientent vers le diagnostic d'ostéoporose (tableaux 1 et 2).

TABLEAU 1 : ETUDE STATIQUE DU METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE

		Résultats Moyens	Résultats Normaux
CALCEMIE (mg/l)	101 - 95 - 97	97	100 $\pm$ 5
PHOSPHOREMIE (mg/l)	40 - 35 - 37	37	34 $\pm$ 7
CALCIURIE (mg/24 h)		305	80 à 250
PHOSPHATURIE (mg/24 h)		908 à 1370	600 $\pm$ 200
PHOSPHATASES ALCALINES (unités Bodansky)		2	1,4 $\pm$ 0,6
HYDROXYPROLINURIE (mg/24 h)		35	25 $\pm$ 10

TABLEAU 2 : ETUDE DYNAMIQUE DU METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE

	Calciurie Initiale (mg/24 h)	Calciurie après épreuve (mg/24 h)	Pourcentage de Modification
HYPERCALCIURIE PROVOQUEE (perfusion intraveineuse de 756 mg de CA)	305 mg/24 h	666 mg/24 h	+ 361 mg soit 47,5% de la quan- tité perfusée
EPREUVE AU PHYTATE DE SODIUM	305 mg/24 h	171 mg/24 h	- 134 mg soit - 44 %
EPREUVE AU CALCIFEROL	-	-	-

Il faut signaler :

- que les dosages biochimiques statiques ont été effectués dans deux laboratoires différents : d'une part, au Centre Hospitalier d'Amiens, d'autre part, au centre de recherche sur le métabolisme phospho-calcique de l'hôpital LARIBOISIERE (centre André LICHTWITZ) où le malade a été adressé pour une ponction-biopsie osseuse.

- qu'en ce qui concerne l'étude de la Calciurie, les chiffres fournis par ces deux laboratoires sont totalement discordants : 62 mg/24 h dans le premier cas - 305 mg/24 h dans le deuxième cas. Seul ce second chiffre a été retenu car il correspond à une moyenne de la calciurie de trois jours consécutifs, alors que le premier ne correspond qu'à une mesure isolée (avec vraisemblablement recueil défectueux des urines).

Calcémie et phosphorémie sont normales, et contrastent avec l'hypercalciurie et l'hyperphosphaturie. Le taux des phosphatases alcalines sériques est normal, celui de l'hydroxyprolinurie est à la limite supérieure des valeurs normales.

LA BIOPSIE OSSEUSE, pratiquée au niveau de l'aile iliaque, confirme le diagnostic. Le volume absolu osseux est inférieur à 11 % (alors qu'il est normalement à cet âge de 21 ± 3 %). La formation ostéoblastique est diminuée. La ~~résorption~~ ostéoclastique active est à la limite supérieure des valeurs normales.

TOUS LES AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES sont normaux.

L'examen ophtalmologique ne retrouve pas d'anomalies du fond d'oeil ou du cristallin.

Numération formule sanguine et vitesse de sédimentation sont normales. Les taux d'urée sanguine (0,28 g/l), de glycémie (0,84 g/l), de cholestérolémie (2,04 g/l), de lipidémie (7,7 g/l), de protidémie (68 g/l) sont également normaux.

L'électrophorèse des protides sanguins n'est pas perturbée (albumine : 60 % ; alpha-1-globulines : 5 % ; alpha-2-globulines : 12 % ; bêta-globulines : 11 % ; gamma-globulines : 12 %), de même que la courbe d'hyperglycémie provoquée.

Il n'y a ni sucre, ni albumine dans les urines. Le culot urinaire est normal.

La clearance de la créatinine endogène est de 62 ml/mm.

CE MALADE DE 27 ANS PRESENTE DONC UN TABLEAU CLINIQUE, RADIOLOGIQUE, BIOLOGIQUE ET HISTOLOGIQUE EN FAVEUR DU DIAGNOSTIC D'OSTEOPOROSE IDIOPATHIQUE DE L'HOMME JEUNE.

Seule la coloration des sclérotiques aurait pu faire douter de ce diagnostic et orienter vers celui de maladie de LOBSTEIN dans sa forme fruste. Contre cette hypothèse plaident l'absence d'autres cas dans la famille, et l'absence des signes radiologiques de cette affection.

Finalement, Monsieur L.. est mis à un traitement associant :

- le FLUORURE DE SODIUM, à la dose de 50 mg par jour pendant six mois consécutifs .
- le CALCIUM (1 g par jour) et le PHOSPORE en cures alternées d'une semaine chacune .
- la VITAMINE D 3 par voie orale (200.000 unités tous les mois).

D E U X I E M E P A R T I E

DIAGNOSTIC DE L'OSTEOPOROSE

IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE JEUNE

CHAPITRE I

SIGNES CLINIQUES DE L'OSTEOPOROSE

IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE JEUNE

L'AGE DES MALADES, AU MOMENT OU LE DIAGNOSTIC EST PORTE, OSCILLE PRACTIQUEMENT ENTRE 35 ET 55 ANS. L'ostéoporose idiopathique de l'adulte jeune apparaît en effet comme exceptionnelle avant 35 ans, sa fréquence augmentant ensuite très vite avec l'âge.

Parmi les 42 malades étudiés par HIOCO, MIRAVET, BORDIER et DE SEZE en 1964 (46 - 99), trois seulement avaient moins de 35 ans (soit moins de 10 p cent des malades), 15 d'entre eux avaient entre 35 et 45 ans, et 24 avaient entre 45 et 55 ans (soit un peu plus de 50 p cent des cas).

DE SEZE, en 1971 (101), constate que 50 p cent de ses malades avaient entre 50 et 55 ans.

Sur les 11 malades étudiés par ces mêmes auteurs en 1974 (16 - 17), trois seulement avaient moins de 35 ans, ce qui confirme les chiffres précédents si l'on tient compte du fait que tout sujet dont l'âge était supérieur à 46 ans était volontairement exclu.

Nos trois observations personnelles concernent toutes des hommes âgés, au moment du diagnostic, de 49, 59 et 27 ans.

De même, la plupart des publications concernant l'ostéoporose idiopathique de l'adulte jeune fait presque toujours état de cas masculins. En effet, cette affection est environ DIX FOIS PLUS FREQUENTE CHEZ L'HOMME QUE CHEZ LA FEMME (il s'agit évidemment de la femme encore réglée). Ceci l'oppose à l'ostéoporose commune, post-ménopausique ou sénile, qui touche beaucoup plus souvent la femme que l'homme.

Sur les 27 cas d'ostéoporose idiopathique de la femme jeune publiés avant 1964 (dont 3 cas publiés par ALBRIGHT en 1944, 4 cas par DENT en 1955, 4 cas par NORDIN en 1955, 11 cas par JACKSON en 1958), 18 se situaient pendant ou immédiatement après une grossesse.

Le début de la maladie semblait lié à une grossesse dans sept cas sur les dix étudiés par C. LANHAM en 1964 (62).

Malgré cette constatation, il est difficile d'admettre qu'une grossesse puisse déterminer à elle seule une ostéoporose. Toute femme, entre 20 et 30 ans, est ou vient d'être enceinte. Or, les ostéoporoses à cet âge sont rarissimes. Par contre, il est vraisemblable que la surcharge pondérale et le déséquilibre statique imposés à la colonne vertébrale lors des derniers mois de la grossesse puissent révéler ou décompenser une fragilité osseuse préexistante.

LORSQUE LE DIAGNOSTIC EST PORTE, LES MALADES SOUFFRENT GENERALEMENT DEPUIS PLUSIEURS ANNEES.

Ils souffraient en moyenne depuis six ans dans la série étudiée en 1964 par HIOCO et COLL. (46). Cependant, la date d'apparition des manifestations cliniques initiales est parfois difficile à noter avec précision, surtout s'il s'agit de vagues douleurs rachidiennes. Aussi, BORDIER et COLL. dans leur étude récente portant sur onze malades (16 - 17) n'ont-ils tenu compte que du premier accès douloureux aigu qui correspond ait vraisemblablement au premier tassement vertébral. Il s'était écoulé en moyenne quatre années entre le premier accès aigu et le moment où le diagnostic a été porté.

En ce qui concerne les trois observations précédemment rapportées, le temps écoulé entre le début apparent de la maladie et le moment où le diagnostic a été porté est très variable.

Dans notre première observation, il est de 17 ans, la première fracture étant survenue à l'âge de 32 ans. Il est troublant de constater dans ce cas que, même si les deux ou trois premières fractures, consécutives à des chutes de bicyclette, pouvaient ne pas attirer d'emblée l'attention, il ait fallu attendre qu'en survienne plus d'une douzaine, dont plusieurs tassements vertébraux, pour que le bilan étiologique complet, évidemment nécessaire, soit pratiqué.

Dans notre seconde observation, le diagnostic a été porté deux ans après le début apparent de la maladie. L'ostéoporose n'étant pas une affection douloureuse par elle-même, elle ne se signale que lorsque le degré de raréfaction osseuse dépasse un certain seuil au-delà duquel apparaissent les tassements vertébraux. Ceux-ci sont à l'origine des douleurs rachidiennes qui conduisent à faire pratiquer les radiographies révélant la déminéralisation osseuse. De ce fait, le début réel de la maladie est toujours antérieur à son début apparent.

C'est pourquoi nous avons retenu cette observation qui pourrait paraître sortir du cadre de l'ostéoporose idiopathique de l'adulte jeune, étant donné que le malade était âgé de 57 ans lorsque l'affection s'est révélée.

Dans notre troisième observation, la constatation d'une déminéralisation vertébrale chez un malade aussi jeune étant exceptionnelle, le bilan nécessaire a été effectué sans retard, quelques mois seulement après la lombalgie aiguë révélatrice.

LE SIGNE REVELATEUR DE L'AFFECTION est le plus souvent une douleur rachidienne, généralement une lombalgie aiguë (comme dans nos observations 2 et 3), ou plus rarement chronique. Il s'agit parfois d'une fracture périphérique, survenant à l'occasion d'un traumatisme minime, insuffisant pour expliquer à lui seul la fracture (comme dans notre première observation).

Nous avons vu, quelques lignes plus haut, qu'un temps plus ou moins long s'écoule entre le début réel et le début apparent de la maladie. Il arrive que l'ostéoporose soit découverte à ce stade encore infra-clinique, sur des radiographies diverses qui mettent en évidence une déminéralisation osseuse diffuse.

LES RACHIALGIES CONSTITUENT LE SIGNE CLINIQUE MAJEUR DE L'OSTEOPOROSE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE JEUNE.

Elles étaient présentes dans 39 cas sur les 42 étudiés par HIOCO et COLL., et DE SEZE en 1964 (46 - 99).

Il s'agit le plus souvent de LOMBALGIES (27 cas sur 42), mais d'autres localisations douloureuses peuvent s'observer : douleurs dorsales ou dorso-lombaires (5 cas sur 42), douleurs lombo-sacrées ou encore rachialgies d'emblée diffuses (7 cas sur 42).

Les douleurs évoluent sur le mode aigu ou chronique.

- LES DOULEURS PAROXYSTIQUES AIGUES surviennent sans raison apparente, ou à la suite d'un effort plus ou moins important, ou encore à la suite d'un traumatisme généralement minime. Dans le travail précédemment cité, un traumatisme était à l'origine de la consultation dans plus de 50 p cent des cas. Il en était de même dans l'étude de DE SEZE et HIOCO en 1971 (101). Dans nos observations 2 et 3, la lombalgie aiguë est apparue dans les deux cas après des efforts physiques.

Ces accès douloureux aigus sont le plus souvent en rapport avec un tassement vertébral brusque. Une analyse sémiologique fine permet d'en distinguer deux types (96) :

1) douleurs plus ou moins localisées au niveau du tassement vertébral (dorsalgies, douleurs dorsolombaires ou le plus souvent lombalgies aiguës). Elles irradiant vers l'extérieur en partant d'une ligne médiane, c'est-à-dire vers les flancs, ou même en ceinture jusqu'à la partie antérieure du tronc. Leur intensité est variable, parfois très vive, entraînant une impotence marquée, nécessitant parfois un alitement prolongé (trois mois dans notre seconde observation). Outre la mobilisation, la toux, les éternuements, la défécation aggravent les douleurs qui s'accompagnent quelquefois d'un iléus paralytique pouvant en imposer pour une urgence chirurgicale.

2) rachialgies aiguës diffuses, ressenties du haut en bas le long du rachis, ne pouvant être localisées à un niveau bien précis, et correspondant à des contractures des muscles redresseurs du rachis. Ces douleurs disparaissent lors des mouvements qui engendrent le premier type. Elles sont souvent très intenses, entraînant parfois une véritable peur panique de bouger.

Il est remarquable que les tassements vertébraux brusques qui sont, dans l'ostéoporose, à l'origine de ces accès douloureux aigus, n'engendrent pratiquement jamais de compressions médullaires, car les vertèbres se tassent en avant ou sur place, mais ne font guère saillie dans le canal rachidien.

— LES RACHIALGIES PEUVENT ETRE CHRONIQUES. Elles sont alors de type mécanique : augmentées par le port des charges, la marche, la station debout et assise prolongée, elles sont calmées par le repos. Elles disparaissent généralement la nuit, mais peuvent apparaître lorsque le sujet se tourne dans son lit, gênant parfois son sommeil.

Elles peuvent être révélatrices de l'affection, ou succéder à une rachialgie aiguë (observation n° 2).

Sur ce fond douloureux chronique, se greffe parfois un accès douloureux aigu, lorsque survient un nouveau tassement vertébral.

Le mécanisme des rachialgies chroniques est difficile à préciser. Elles sont, soit secondaires aux troubles de la statique et de la mécanique vertébrales engendrés par les tassements vertébraux, soit la conséquence de micro-fractures trabéculaires.

EN DEHORS DES RACHIALGIES, D'AUTRES MANIFESTATIONS DOULOUREUSES PEU-
VENT SE RENCONTRER DANS L'OSTEOPOROSE.

Des douleurs thoraciques peuvent s'observer. Peu fréquentes, elles sont exagérées par les mouvements respiratoires profonds, la toux, l'éternuement. Elles sont en relation avec les perturbations mécaniques costo-vertébrales et chondro-sternales qui accompagnent les tassements vertébraux et la cyphose dorsale qu'ils créent, ou, quand elles sont vives, avec des fractures costales pouvant se produire à l'occasion de traumatismes minimes, voire au cours de simples efforts de toux.

Il existe parfois des douleurs cervico-scapulaires en rapport avec une contracture douloureuse des trapèzes par suite de la projection en avant de la tête du fait d'une cyphose dorsale.

Outre les manifestations douloureuses, des FRACTURES DES OS DES MEMBRES, affectant plus particulièrement le col du fémur, la rotule, la cheville, l'épaule ou le poignet, peuvent se rencontrer au début ou en cours d'évolution.

Nous avons vu qu'elles constituaient le signe clinique majeur dans notre première observation.

Elles surviennent le plus souvent à l'occasion d'un traumatisme minime.

L'EXAMEN PHYSIQUE DU SQUELETTE peut être négatif, ou mettre en évidence des signes en rapport avec les tassements vertébraux.

Une cyphose dorsale est fréquente. Elle a été constatée dix fois sur 42 malades étudiés par HIOCO et COLL. en 1964 (46). Elle était présente seulement dans notre troisième observation (dans les deux autres cas, il n'existait pas de troubles apparents de la statique rachidienne).

La cyphose dorsale est à l'origine d'une projection en avant de la tête, et d'une hyperlordose cervicale.

Une hyperlordose lombaire est également fréquemment constatée.

Plus accessoires sont la diminution de la taille du sujet et la diminution de l'espace séparant les dernières côtes des crêtes iliaques.

La colonne vertébrale peut être enraidie. C'était le cas dans nos deux premières observations.

Des douleurs peuvent être provoquées par la pression des épineuses et des gouttières paravertébrales.

Au niveau du thorax, la pression sur les côtes, les articulations chondro-costales et le sternum peut être également douloureuse. Une douleur vive peut être réveillée par la pression au siège d'une fracture costale.

AU TOTAL, LES MANIFESTATIONS CLINIQUES OSSEUSES DE L'OSTEOPOROSE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE JEUNE SONT APPAREMMENT IDENTIQUES A CELLES DE L'OSTEOPOROSE COMMUNE, POST-MENOPAUSIQUE OU SENILE.

Cependant, elles s'en distinguent sur trois points :

1) de constatation banale chez le sujet âgé, ELLES SURPRENNENT ICI PAR LEUR SURVENUE CHEZ DES SUJETS JEUNES.

2) ELLES S'ACCOMPAGNENT DE SIGNES CLINIQUES EXTRA-OSSEUX assez caractéristiques de l'ostéoporose idiopathique du sujet jeune, et qui sont :

- la fréquence des CRISES DE COLIQUES NEPHRETIQUES.

HIOCO et COLL. en 1964 (46) et DE SEZE et COLL. en 1971 (101) ont noté l'existence de crises de coliques néphrétiques dans les années précédant les lombalgies chez environ 10 p cent de leurs malades.

Par contre, aucun de nos trois malades n'avait de crise de coliques néphrétiques dans ses antécédents.

- la constatation fréquente d'une ASTHENIE d'apparition progressive, souvent intense, modifiant l'activité physique et intellectuelle.

Ce signe a été noté dans notre troisième observation.

L'asthénie s'accompagne souvent de TROUBLES NERVEUX à type d'anxiété et d'hyper-émotivité. Dans notre première observation, une tendance dépressive a été constatée.

- quelques TROUBLES DIGESTIFS BANAUX, observés dans quelques cas (5 cas sur 42 pour HIOCO et coll.) (46 - 99). Ceci a été constaté dans notre troisième observation.

Il s'agit le plus souvent de manifestations colitiques, à type de diarrhée intermittente.

3) surtout, UNE DES CARACTERISTIQUES ESSENTIELLES DE L'OSTEOPOROSE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE JEUNE EST SON EVOLUTION RAPIDE.

En effet, il n'est pas rare de voir se produire en quelques années de nombreux tassements vertébraux aboutissant parfois à une impotence complète du malade, ce qui est tout à fait inhabituel dans l'évolution de l'ostéoporose commune.

CHAPITRE II

SIGNES RADIOLOGIQUES DE L'OSTEOPOROSE

IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE JEUNE

LE SIGNE RADIOLOGIQUE MAJEUR DE L'OSTEOPOROSE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE JEUNE EST L'HYPERTRANSARENCE OSSEUSE DIFFUSE.

Cette déminéralisation osseuse est généralement mise en évidence sur les radiographies du rachis dorsal et lombaire, de face et de profil, qui doivent être systématiquement demandées en présence d'un adulte jeune consultant pour une lombalgie aiguë, ou souffrant de douleurs rachidiennes chroniques.

Devant une telle constatation, le bilan radiologique doit être complété par des clichés du bassin de face, du crâne de profil, des os des membres, et en particulier des mains.

Il doit en être de même lorsqu'une radiographie d'un membre ou d'un segment de membre, pratiquée chez un malade présentant une symptomatologie fracturaire, révèle une déminéralisation osseuse.

Ceci permet :

- d'affirmer le caractère généralisé de la déminéralisation osseuse qui, néanmoins, PREDOMINE TOUJOURS AU NIVEAU DU RACHIS ET DU BASSIN.

- d'affirmer l'absence d'une éventuelle image d'un autre type, en rapport, par exemple, avec une ostéomalacie ou une hyperparathyroïdie.

Une telle déminéralisation diffuse du squelette a été constatée dans les trois observations précédemment rapportées. Elle prédominait dans les trois cas au niveau du rachis.

LE DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE D'UNE DEMINERALISATION OSSEUSE PRESENTE CERTAINES DIFFICULTES qu'il faut connaître :

- l'hypertransparence radiologique du squelette est un SIGNE TARDIF DE L'OSTEOPOROSE, d'où certaines erreurs par défaut. On admet que la perte de substance minérale doit atteindre 30 ou 40 p cent pour être radiologiquement visible. Ceci explique le caractère parfois retardé des anomalies radiologiques par rapport à la symptomatologie clinique.

- à l'opposé, certaines erreurs par excès doivent être évitées, en particulier chez les obèses. L'épaisseur des parties molles peut arrêter les rayons et limiter les contrastes, faisant penser à tort à une augmentation de la transparence osseuse.

- le cliché lui-même doit être critiqué : trop pénétré, il peut donner une fausse impression d'hypertransparence. Trop mou, il peut être responsable d'une absence de contraste.

- en outre, l'appréciation de la radiotransparence osseuse reste subjective, et est en grande partie liée à l'habitude de l'examineur. Il existe de nombreuses méthodes pour apprécier objectivement la radiotransparence osseuse, mais il n'en est pas qui soit à la fois précise et commode.

Une fois affirmée la déminéralisation osseuse diffuse, il reste à préciser ses caractères en fonction de l'os étudié.

AU NIVEAU DU RACHIS (comme d'ailleurs au niveau de tout le squelette), la diminution de volume du tissu osseux qui caractérise l'ostéoporose affecte surtout l'os spongieux, d'où L'ASPECT RADIOLOGIQUE CARACTERISTIQUE DES CORPS VERTEBREAUX.

Dans un premier temps, la raréfaction des trabécules de l'os spongieux des corps vertébraux affecte surtout les travées horizontales, de telle sorte que les travées verticales sont plus visibles que normalement, ce qui donne aux corps vertébraux, surtout sur les radiographies de profil, un aspect finement strié, peigné verticalement, qui est très évocateur.

A un degré plus avancé, tout dessin trabéculaire disparaît. On dirait alors que les vertèbres sont "de verre".

Les corticales des corps vertébraux sont amincies, mais elles demeurent parfaitement dessinées. Leur opacité contraste avec l'hypertransparence de l'os spongieux qu'elle cerne comme d'un "liseré de deuil".

LES TASSEMENTS VERTEBREAUX représentent la complication majeure de la déminéralisation des corps vertébraux. Ils existent dans environ 80 p cent des cas. En 1964, HIOCO et coll. notent des tassements vertébraux chez 32 de leurs 42 malades (46 - 99). En 1971, DE SEZE, dans son travail portant sur 50 cas, retrouve la même proportion de malades atteints de tassements vertébraux (101).

Ceux-ci sont souvent multiples. Les 11 malades étudiés par BORDIER et coll. en 1973 (16 - 17) avaient tous de 2 à 5 vertèbres tassées.

Les tassements vertébraux siègent dans les régions dorsales, dorso-lombaires ou lombaires. Leur morphologie diffère selon les cas.

On observe :

- soit un petit enfoncement localisé, latéral ou antérieur, d'un plateau vertébral ;

- soit un tassement antérieur global, qui fait la vertèbre cunéiforme, que l'on observe surtout au rachis dorsal et à la charnière dorso-lombaire ;

- soit une dépression cupuliforme d'un ou des deux plateaux vertébraux (vertèbre concave ou biconcave), du fait de l'expansibilité des disques intervertébraux. La vertèbre biconcave ressemble à une vertèbre de poisson. Ce type de tassement vertébral est particulièrement net au rachis lombaire.

- soit un tassement en galette, pouvant s'observer à tous les étages du rachis. La vertèbre est tassée dans son ensemble et sa hauteur est réduite de façon régulière.

DES DEFORMATIONS DU RACHIS peuvent s'observer, en particulier une cyphose dorsale, consécutive à un ou plusieurs tassements cunéiformes siégeant au niveau du rachis dorsal, et souvent associée à une hyperlordose lombaire (observation n° 3).

AU NIVEAU DU BASSIN, les radiographies montrent également une déminéralisation osseuse. Les travées des cols fémoraux sont raréfiées et plus visibles que normalement. L'ostéoporose fait ressortir l'architecture des "lignes de force".

LES COTES sont hypertransparentes. Des fractures sont parfois visibles sur les clichés du thorax.

LE CRANE n'est pas constamment déminéralisé. Il peut cependant être plus transparent que normalement. La voûte du crâne est parfois amincie. Elle avait un aspect vermoulu dans notre observation n° 2.

AU NIVEAU DES OS LONGS DES MEMBRES, les corticales sont amincies dans les formes sévères. (Observation n° 2). On constate alors une diminution de l'index cortico-diaphysaire (indice de BERNARD et LAVAL-JEANTET).

AU TOTAL, IL APPARAÎT QUE L'ASPECT RADIOLOGIQUE DU SQUELETTE OBSERVE DANS L'OSTÉOPOROSE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE JEUNE NE DIFFÈRE PAS DE L'ASPECT OBSERVE DANS L'OSTÉOPOROSE COMMUNE, POST-MENOPAUSIQUE OU SENILE.

LE SEUL FAIT INSOLITE EST DE FAIRE DE TELLES CONSTATATIONS RADIOLOGIQUES CHEZ DES HOMMES OU DES FEMMES QUI SONT LOIN D'AVOIR ATTEINT L'ÂGE DE LA SÉNESCENCE.

CHAPITRE III

SIGNES BIOLOGIQUES DE L'OSTEOPOROSE

IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE JEUNE

A. METHODES D'INVESTIGATION

1°) Explorations statiques du métabolisme phospho-calcique :

On mesure, par des méthodes biochimiques, les taux sanguins du calcium du phosphore et des phosphatases alcalines, et les taux urinaires du calcium, des phosphates et de l'hydroxyproline.

Calcémie et calciurie sont dosées par la méthode complexométrique de SCHWARZENBACH (98). Phosphorémie et phosphaturie sont mesurées par la technique de FISKE et SUBBAROW (33). Le taux des phosphatases alcalines est déterminé par la méthode de BODANSKY (14), celui de l'hydroxyproline urinaire par la méthode de PROCKOP et UDEFRIEND (82).

En ce qui concerne les dosages urinaires, il est fondamental :

- que ceux-ci soient effectués sur la totalité des urines des 24 heures (en contrôlant, si besoin est, la validité du recueil par une détermination simultanée de la créatininurie).

- qu'ils soient répétés deux ou trois fois, du fait de l'existence de variations d'un jour à l'autre des éliminations urinaires.

En outre, toute exploration biochimique du métabolisme phospho-calcique doit être précédée du contrôle de l'intégrité de la fonction glomérulaire (par la mesure de l'urée sanguine et de la clearance de la créatinine endogène) dont l'atteinte perturbe précocément les résultats.

- LA CALCEMIE normale, chez l'adulte, oscille entre 95 et 105 mg/l. Ce chiffre correspond à la somme du taux de calcium diffusible (calcium ionisé et calcium salifié) et du taux de calcium non diffusible lié aux protéines, en particulier à la sérum-albumine. Il doit donc être corrigé en fonction de la protidémie (en sachant que 1 g de protides sanguins fixe approximativement 1 mg de calcium).

- LA CALCIURIE varie normalement entre 80 et 250 mg/24 h, lorsque le régime alimentaire est normal, apportant environ 600 mg de calcium par jour.

En fait, les variations du régime alimentaire influencent assez peu la calciurie. En effet, le calcium urinaire provient pour un quart seulement du calcium exogène alimentaire, et pour trois quart du calcium endogène osseux libéré par l'ostéolyse (8).

- LA PHOSPHOREMIE est de 34 ± 7 mg/l chez l'adulte. Seul le phosphore minéral est dosé par la méthode utilisée ici (à l'exclusion du phosphore plasmatique organique). De ce fait, les variations éventuelles de la protidémie n'influencent pas les résultats.

- LA PHOSPHATURIE est beaucoup plus instable que la calciurie, et varie surtout en fonction de l'apport alimentaire en phosphates qui est, pour un régime normal, d'environ 1 g de phosphore par jour.

La phosphaturie normale représente environ 60 p cent de cet apport, c'est-à-dire environ 600 mg/24 h. Cependant, un chiffre compris entre 400 et 800 mg/24 h doit être considéré comme normal.

Il est capital de toujours interpréter la phosphaturie en fonction de la phosphorémie. On est ainsi amené à préférer à la seule phosphaturie le calcul de la clearance phosphatée, dont la mesure se fait habituellement chez un sujet à jeun en assurant une diurèse suffisante, et en recueillant les urines de quatre heures.

- LA CLEARANCE RENALE DU PHOSPHORE oscille normalement entre 8 et 15 ml/mn.

La connaissance de la filtration glomérulaire, grâce à la mesure de la clearance de la créatinine endogène, permet de calculer facilement le TAUX DE REABSORPTION TUBULAIRE DES PHOSPHATES, qui représente la fraction des phosphates filtrés qui est réabsorbée par le tubule.

$$\text{RTP} : 1 - \frac{C_p}{C_{cr}} \times 100$$

C_p = clearance du phosphore

C_{cr} = clearance de la créatinine

Le RTP varie normalement entre 85 et 95 p cent. Dans l'insuffisance rénale, son calcul devient sans intérêt.

- LES PHOSPHATASES ALCALINES du plasma ont un taux normalement égal à $1,5 \pm 0,6$ unité BODANSKY. Ce taux reflète dans une certaine mesure la formation ostéoblastique de l'os.

- Au contraire, le taux de L'HYDROXYPROLINE URINAIRE reflète la résorption osseuse ostéoclastique. Ce taux est compris chez le sujet normal entre 15 et 35 mg/24 h.

2°) Tests d'exploration dynamique du squelette : (43 - 64 - 65)

Particulièrement étudiés en FRANCE par LICHTWITZ, HIOCO et BORDIER, ces tests ont pour base la comparaison de la calciurie avant et après surcharge ou restriction calcique.

Très utilisés jusqu'à ces dernières années, ils sont actuellement tombés en désuétude, au profit de l'exploration isotopique du métabolisme calcique et de la biopsie osseuse, surtout depuis la mise au point des méthodes histologiques quantitatives que nous étudierons dans un autre chapitre.

Trois tests ont cependant été pratiqués chez les trois malades dont les observations ont été précédemment rapportées.

Deux d'entre eux sont des tests de surcharge calcique. (hypercalciurie provoquée et test au calciférol). Le troisième est un test de restriction calcique. (test au phytate de sodium).

a) HYPERCALCIURIE PROVOQUEE :

Le protocole que nous avons utilisé consiste en une perfusion intraveineuse, en trois heures, de 13,5 mg de calcium par kilogs de poids corporel.

Dans les urines émises dans les 24 h suivant le début de la perfusion, on dose le calcium, comparativement aux urines de contrôle des 24 heures précédentes.

Normalement, l'excédent calcique urinaire représente 20 à 30 pcent de la quantité de calcium perfusé.

Dans l'ostéoporose, quelle que soit sa forme clinique, l'élimination porte sur plus de 30 p cent du calcium perfusé.

Dans l'ostéomalacie d'apport, l'élimination est inférieure à 20 p cent. Dans ce cas, l'absence d'élévation de la calciurie peut être interprétée comme une augmentation de la capacité du squelette à fixer le calcium.

Chez l'ostéoporotique, la majoration de la calciurie peut être rattachée à trois mécanismes différents :

- le squelette privé de tissu ostéoïde ne fixe que faiblement le calcium.
- l'élévation de la calcémie (qui est généralement de 130 mg/l à la fin de la perfusion) provoque une réduction de la réabsorption tubulaire du calcium.
- celle-ci peut être conditionnée par une mise au repos des parathyroïdes consécutive à l'élévation de la calcémie.

La valeur de ce test se trouve limitée pour plusieurs raisons :

- difficulté de recueillir la totalité des urines des 24 heures,
- élimination d'une fraction du calcium injecté dans les matières fécales,
- existence de variations spontanées de la calciurie,
- variabilité de l'élévation de la calcémie. Or, c'est celle-ci qui conditionne les modifications du comportement des tubules rénaux et des parathyroïdes.

b) TEST AU CALCIFEROL :

On fait ingérer au malade 15 mg de calciférol par jour pendant deux jours consécutifs. Les urines sont recueillies huit jours plus tard, et la calciurie est comparée à celle des 24 heures précédant l'ingestion.

Chez le sujet normal, la calciurie n'augmente que faiblement (50 mg $\pm$ 25).

Dans l'ostéoporose, elle s'élève fortement. Dans l'ostéomalacie, elle ne varie pas. Il en est de même en cas d'insuffisance rénale, de sorte que la fonction rénale doit être explorée avant l'épreuve.

L'interprétation de ce test se rapproche de celle de l'épreuve de l'hypercalciurie provoquée.

La vitamine D 2 augmente fortement la perméabilité de l'intestin au calcium, provoquant ainsi un afflux calcique qui se traduit par une élévation de la calciurie.

Son absence dans l'ostéomalacie est le signe d'une augmentation de la capacité du squelette à fixer le calcium.

Son importance dans l'ostéoporose est consécutive à une incapacité du calcium à se fixer sur le squelette.

Cependant :

- la réceptivité intestinale à la vitamine D 2 n'est pas identique d'un sujet à l'autre,
- le calciférol possède une action importante sur l'os et le rein.

La vitamine D possède un effet ostéolytique (effet CARLSON). Il est possible que l'élévation de la calciurie chez les ostéoporotiques soit consécutive à une libération accrue du calcium détaché de l'os, et ne se refixant que partiellement sur le squelette.

La vitamine D possède en outre une action sur la cellule tubulaire rénale, et notamment sur la réabsorption du phosphore, qu'elle diminue. Elle semble avoir une action moins bien établie sur la réabsorption du calcium.

Enfin, lorsque la calciurie est élevée, le test perd sa valeur, car l'élévation de la calciurie est plus variable par suite d'un trouble de la réabsorption calcique rénale.

c) TEST AU PHYTATE DE SODIUM : (63)

Ce test consiste à comparer la calciurie avant et sous phytate.

Le malade ingère 6 g de phytate par jour pendant deux jours. On dose quotidiennement la calciurie pendant ces deux jours et on étudie séparément :

- le degré de chute de la calciurie : différence en mg et en pourcentage entre calciurie initiale et calciurie sous phytate.
- le taux de la calciurie résiduelle, calculée en retenant simplement le chiffre du jour où la calciurie s'est montrée la plus basse.

Chez le sujet normal, la chute de la calciurie est de $44 \text{ mg} \pm 30$ (soit environ 30 p cent). La calciurie résiduelle est assez variable ($100 \text{ mg} \pm 40$).

Chez l'ostéoporotique, les résultats diffèrent assez fortement d'un malade à l'autre en fonction de la forme clinique présentée.

L'interprétation et la signification du test au phytate sont assez complexes.

Le phytate empêche l'absorption intestinale d'une partie importante du calcium alimentaire en formant un phytate de calcium insoluble et inabsorbable. Il avait donc d'abord semblé que le test au phytate pouvait apporter, en réduisant les apports de calcium exogène, et donc la fraction exogène de la calciurie, une information sur l'ostéolyse, la calciurie résiduelle devant représenter la seule fraction endogène de la calciurie.

En fait, d'autres mécanismes semblent entrer en ligne de compte.

En particulier, le phytate est en partie hydrolysé sous l'influence d'une phytase intestinale, ce qui à la fois diminue son activité de fixation du calcium, et entraîne une pénétration accrue de phosphore dans l'organisme, d'où élévation importante de la phosphaturie, et également vraisemblablement une fixation importante du phosphore au niveau de l'os.

On peut donc penser que la chute de la calciurie après phytate n'est pas due à un seul effet, mais qu'elle est en relation avec l'équilibre entre la construction et la destruction osseuse, avec l'activité du phytate au niveau de l'intestin, et enfin avec l'action du phosphore sur l'os et le rein.

3°) BILAN CALCIQUE ET EXPLORATION ISOTOPIQUE DU METABOLISME CALCIQUE :

Il s'agit d'investigations complexes dont la mise en oeuvre est réservée aux centres spécialisés. Leur intérêt, contrairement aux explorations classiques, statiques et dynamiques, du métabolisme phospho-calcique, est, sauf exception, moins diagnostique que pathogénique.

a) LES BILANS CALCQUES sont pratiqués suivant la technique de REIFENSTEIN, ALBRIGHT et WELLS (85), qui nécessite la mesure du calcium dans les ingesta (par analyse chimique de repas identiques à ceux consommés par le malade, reconstitués à partir des mêmes plats) et dans la totalité des excréta.

Le recueil de la totalité des urines et des selles comporte de grandes difficultés techniques. Deux procédés sont utilisés pour le contrôle de ces recueils :

- le dosage simultané de la créatininurie,
- le dosage du chrome dans les selles pendant l'administration orale continue de SESQUIOXYDE DE CHROME, qui est totalement éliminé dans les selles.

Néanmoins, les recueils incomplets sont fréquents et grèvent souvent la validité des résultats.

DE CE FAIT, CEUX-CI ONT D'AUTANT PLUS DE VALEUR QUE LA PERIODE PENDANT LAQUELLE LES MALADES ONT ETE MIS EN BILAN EST PLUS LONGUE.

Le bilan (A), exprimé en mg de calcium par jour, s'obtient en effectuant la différence entre les ingesta (I) et les pertes fécales (F) et urinaires (U) exprimées en mg par jour.

$$A = I - (F + U)$$

Habituellement, les pertes cutanées de calcium sont négligées.

LORSQUE LE REGIME ALIMENTAIRE EST NORMAL, LE BILAN CALCIQUE EST NORMALEMENT NUL, C'EST-A-DIRE QUE LES PERTES EQUILIBRENT LES APPORTS.

b) L'ETUDE ISOTOPIQUE DU METABOLISME CALCIQUE (115) s'effectue selon la méthode de MILHAUD et AUBERT (73).

Couplée à l'étude du bilan calcique, elle permet de mesurer :

- le pool calcique ou fonds commun calcique, ou calcium échangeable, c'est-à-dire métaboliquement actif,
- le calcium endogène fécal et l'absorption intestinale vraie du calcium,
- le Turn-Over, l'accrétion et la résorption osseuse ou ostéolyse.

LE CALCIUM 45 est le plus souvent utilisé. Le CALCIUM 47, de durée de vie plus courte, donne des résultats comparables, mais ne permet pas d'effectuer la totalité des mesures.

1) Mesure du Pool calcique :

Le malade reçoit 2 à 5 microcuries de CALCIUM 45 par voie intraveineuse. La radio-activité spécifique du plasma, mesurée sur des échantillons de sang prélevés quotidiennement, décroît d'abord rapidement pendant les 48 premières heures, puis diminue plus lentement. (La radio-activité spécifique d'un échantillon correspond à la valeur obtenue en faisant le rapport du nombre d'impulsions délivrées par minute par cet échantillon, sur le poids total du calcium qu'il contient, apprécié chimiquement).

- la première période correspondrait aux transferts à courts termes, c'est-à-dire à la dilution du CALCIUM 45 dans le fonds commun calcique.

- la deuxième période correspondrait aux transferts à long terme, caractérisés par la fixation osseuse et la déperdition progressive du calcium par voie urinaire et fécale.

Il est possible de construire une courbe en portant en abscisses le temps en jours, et en ordonnées les valeurs quotidiennes de la radio-activité spécifique du plasma. Dans un système de coordonnées semi-logarithmiques, cette courbe devient une droite. En prolongeant cette droite, on obtient, au point d'intersection avec l'axe des ordonnées, une valeur extrapolée qui représente la radio-activité spécifique du plasma au temps t_0 .

Cette valeur théorique permet le calcul du POOL CALCIQUE dont la valeur normale se situe entre 6.100 et 7.700 mg.

2) Mesure du calcium endogène fécal et de l'absorption intestinale vraie du calcium :

Le calcium endogène fécal (Vf) est la quantité de calcium éliminée quotidiennement par les fèces et provenant des sucs digestifs.

La méthode de mesure de Vf est fondée sur l'identité de l'activité spécifique du calcium de l'urine et des sécrétions digestives.

La détermination de Vf nécessite donc le recueil de la totalité des urines et des selles, et l'évaluation de la radio-activité spécifique de ces échantillons.

La valeur normale du calcium endogène fécal se situe entre 100 et 190 mg/24 h.

Connaissant cette valeur, et grâce aux données fournies par l'étude du bilan calcique (calcium alimentaire ingéré (Vi) et calcium fécal total, exprimés en mg/24 h), il devient possible de calculer la fraction du calcium alimentaire qui a été absorbé par l'intestin (Va).

$$Va \text{ (mg/24 h)} = Vi - (\text{calcium fécal} - Vf)$$

Va représente normalement 25 à 50 p cent de Vi.

3) Mesure de l'accrétion :

L'accrétion (Vo +) est la quantité de calcium qui quitte chaque jour le Pool calcique pour se fixer sur l'os.

Au cours des premières semaines qui suivent l'injection du calcium radio-actif, les mouvements de l'isotope entre le pool calcique et l'os sont unidirectionnels, c'est-à-dire qu'ils se font seulement du fonds commun calcique vers l'os.

De ce fait, connaissant la quantité quotidienne d'isotope éliminée dans les urines et les selles, il est possible de calculer la quantité de calcium isotopique présent dans l'ensemble du squelette au temps t1 (à l'aide d'une formule mathématique complexe, ne pouvant être détaillée ici). Ce calcul peut être répété au temps t2, ceci permet de calculer la quantité d'isotope qui s'est fixée sur le squelette, du temps t1 au temps t2, c'est-à-dire l'accrétion (Vo+) (11).

La valeur de l'accrétion varie chez le sujet normal entre 850 et 950 mg/24 h.

4) Mesure du Turn-over :

C'est la quantité de calcium du pool calcique renouvelée quotidiennement.

Connaissant la calciurie (V_u), le calcium endogène fécal (V_f), l'accrétion (V_o+), il est aisé de calculer le turn-over, qui est d'environ 1 300 mg/24 h chez le sujet normal ;

$$\text{Turn-over} = V_o+ + V_u + V_f$$

5) Mesure de la résorption osseuse ou ostéolyse : (V_o-)

C'est la quantité de calcium qui, libérée chaque jour par la résorption physiologique du squelette, pénètre dans le pool calcique.

Connaissant le turn-over et l'absorption intestinale vraie du calcium, la résorption cinétique peut être facilement calculée :

$$V_o- = \text{Turn-over} - V_a$$

Elle est normalement égale à l'accrétion (850 à 950 mg/24 h).

B. RESULTATS

1°) EXPLORATIONS STATIQUES DU METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE

Les résultats des explorations statiques du métabolisme phospho-calci-que, pratiquées chez les 3 malades dont les observations ont été rapportées précédemment, sont consignés dans le tableau I.

	OBSERVATION N° 1	OBSERVATION N° 2	OBSERVATION N° 3	RESULTATS NORMAUX
CALCEMIE (mg/l)	92	96	97	100 ± 5
PHOSPHOREMIE (mg/l)	27	32	37	34 ± 7
CALCIURIE (mg/24 h)	163	192	305	80 - 250
PHOSPHATURIE (mg/24 h)	604	520	908 - 1370	600 ± 200
CLEARANCE DU PHOSPHORE (ml/mn)	15	-	-	8 - 15
REABSORPTION TUBULAIRE DU PHOSPHORE	81 %	-	-	85 - 95%
PHOSPHATASES ALCALINES (U.B)	5,1	1	2	$1,5 \pm 0,6$
HYDROXYPROLINURIE (mg/24 h)	5,87	-	35	25 ± 10

TABLEAU I - EXPLORATIONS STATIQUES DU METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE

LA CALCEMIE est NORMALE dans nos observations 2 et 3. Il en est de même dans la quasi-totalité des cas observés par les différents auteurs.

Elle est à la limite inférieure de la normale dans notre première observation (92 mg/l).

Des valeurs comprises entre 105 et 110 mg/l ont été épisodiquement observées (3 fois sur les 42 malades étudiés par HIOCO et coll. en 1964 (46), et 4 fois sur 50 malades pour DE SEZE et HIOCO en 1971 (101).

LA CALCIURIE est variable. ELLE EST LE PLUS SOUVENT ELEVEE. Dans nos trois observations, elle n'était cependant qu'une seule fois supérieure à 250 mg/24 h.

(Observation n° 3 : 305 mg/24 h.). Au contraire, HIOCO et coll. (46), et BORDIER et coll. (16 - 17) trouvent une calciurie supérieure à la normale dans 50 % ou plus des cas (25 malades sur 42 pour HIOCO, 5 malades sur 11 pour BORDIER).

Elle est rarement diminuée. (dans 3 cas sur 42 pour HIOCO - dans 2 cas sur 11 pour BORDIER).

Dans les autres cas, elle est normale, comprise entre 80 et 250 mg/24h (163 et 192 mg/24 h dans nos observations 1 et 2).

La calciurie serait moins fréquemment élevée dans les ostéoporoses idiopathiques de la femme jeune. (C.LANHAM ne constate une hypercalciurie que dans trois observations sur les 10 rapportées dans son travail (62) publié en 1964).

LA PHOSPHATEMIE est également variable. Elle était à la limite inférieure de la normale dans notre première observation, et normale dans les 2 autres. Elle n'est jamais augmentée.

Ceci est en accord avec les constatations faites par les différents auteurs, à savoir que la phosphatémie est normale, ou à la limite inférieure de la normale, voire franchement diminuée. Elle était inférieure à 30 mg/l dans 14 cas sur 42 dans le travail de HIOCO et coll. en 1964 (46), et dans 3 cas sur 11 dans le travail de BORDIER et coll. en 1974 (16 - 17). Sur les 50 malades étudiés par DE SEZE et HIOCO en 1971, 40 % avaient une phosphatémie basse (101).

LA PHOSPHATURIE est normale (observations 1 et 2) ou élevée (observation n° 3). Dans le travail de HIOCO et coll. en 1964 (46), elle était supérieure à 1000 mg/24 h chez 12 des 42 malades étudiés, qui, tous, avaient des valeurs supérieures à la normale. La phosphaturie dépasse 800 mg/24 h chez 5 des 10 malades étudiés par BORDIER et coll. en 1974 (16 - 17), elle est normale dans les 5 autres cas.

LA CLEARANCE DU PHOSPHORE, chez ces 10 malades, est à la limite supérieure de la normale (4 cas), ou élevée (6 cas). Ceci avait déjà été constaté par DE SEZE et HIOCO en 1971 (101) chez quelques-uns de leurs malades. (les valeurs de la clearance du phosphore oscillaient chez ces malades entre 12 et 20 mL/mm).

LE TAUX DE REABSORPTION TUBULAIRE DES PHOSPHATES est le plus souvent à la limite inférieure de la normale.

Ceci se trouve confirmé dans notre première observation où la clearance du phosphore est à la limite supérieure de la normale (15 mL/mm), tandis que le RTP est à la limite inférieure de la normale (81 %).

LE TAUX DES PHOSPHATASES ALCALINES du sérum est généralement normal. Il peut être bas, inférieur à une unité BODANSKY, ou plus rarement discrètement élevé (observation n° 1).

L'HYDROXYPROLINURIE est variable. Elle peut être normale, ou plus souvent discrètement ou franchement élevée (observation n° 3). Elle était normale dans 4 cas sur 11 dans le travail de BORDIER et coll. en 1974. Elle était discrètement élevée dans 4 autres cas, et franchement majorée dans 3 cas.

2°) TESTS DYNAMIQUES D'EXPLORATION DU METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE :

Les résultats de ces tests, effectués chez nos 3 malades, sont consignés dans le tableau II.

	OBSERVATION N° 1	OBSERVATION N° 2	OBSERVATION N° 3
HYPERCALCIURIE PROVOQUEE (perfusion lente d'une quantité importante de calcium)	46,5 %	30 %	47,5 %
TEST AU PHYTATE DE SODIUM	DEGRE DE CHUTE DE LA CALCIURIE		
	67 %	47,4 et 62,5 %	44 %
	CALCIURIE RESIDUELLE (mg/24h)		
	54	101 - 72	171
TEST AU CALCIFEROL	+ 11 mg	+ 80 mg	-

TABEAU II : EXPLORATIONS DYNAMIQUES DU METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE

a) HYPERCALCIURIE PROVOQUEE :

Nous avons vu que la perfusion calcique déterminé chez les ostéoporotiques une majoration de la calciurie représentant plus de 30 % du calcium perfusé.

Cette majoration était voisine de 50 % (46,5 et 47,5 %) dans nos observations 1 et 3. Elle était égale à 30 % dans notre observation n° 2.

HIOCO et coll. en 1964 (46), et DE SEZE en 1971 (101) obtenaient les résultats suivants :

	HIOCO et coll. (1964)	DE SEZE (1971)
NOMBRE DE CAS	32	50
20 à 35 %	8	8
35 à 50 %	12	12
Plus de 50 %	12	30

Nous voyons donc que, approximativement, 20 % des malades éliminent entre 20 et 35 % du calcium perfusé, ce qui correspond aux taux d'élimination observés chez le sujet normal.

30 % des malades éliminent entre 35 et 50 % du calcium perfusé, ce qui correspond aux chiffres constatés dans l'ostéoporose commune.

50 % des malades éliminent plus de 50 % du calcium perfusé. CE TAUX D'ELIMINATION, TOUT A FAIT INHABITUEL DANS L'OSTEOPOROSE COMMUNE, EST ASSEZ CARACTERISTIQUE DE L'OSTEOPOROSE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE JEUNE.

b) TEST DU CALCIFEROL

Nous avons vu que ce test était sans valeur chez les ostéoporotiques hypercalciuriques. Il n'a donc pas été pratiqué dans notre observation n° 3.

Dans notre observation n° 1, le résultat obtenu est très contestable, par suite d'un recueil défectueux des urines.

Seule la majoration de la calciurie constatée dans notre seconde observation (80 mg), est caractéristique d'une ostéoporose.

HIOCO et coll. (46), en 1964, n'ont observé une majoration importante de la calciurie après administration de calciférol que dans seulement 50 % des cas.

DANS L'OSTEOPOROSE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE JEUNE, LE CALCIFEROL NE SEMBLE DONC PAS MODIFIER LA CALCIURIE COMME IL LE FAIT DANS LES OSTEOPOROSSES COMMUNES.

c) TEST AU PHYTATE DE SODIUM :

Dans l'ostéoporose commune, la chute de la calciurie sous phytate est plus importante que chez le sujet normal, et la calciurie résiduelle moyenne est voisine de 50 mg/24 h.

HIOCO et coll. en 1964 (46) ont effectué un test au phytate chez 34 de leurs malades. La calciurie initiale moyenne était de 293 mg/24 h. La calciurie résiduelle moyenne était de 185 mg/24 h. Elle n'était inférieure à 80 mg/24 h que dans un cas. Le degré de chute moyen de la calciurie était de 108 mg, soit 36,5 % de la calciurie initiale.

Ces chiffres sont assez comparables à ceux constatés dans nos 3 observations :

- calciurie initiale moyenne : 220 mg/24 h
- calciurie résiduelle moyenne : 104 mg/24 h
- degré de chute de la calciurie : 116 mg soit 53 % de la calciurie initiale.

- la calciurie résiduelle n'était inférieure à 80 mg que dans notre première observation.

LA REDUCTION DE LA CALCIURIE (OU DE L'HYPERCALCIURIE) PAR LE PHYTATE DANS L'OSTEOPOROSE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE JEUNE EST DONC INCOMPLETE, ET BEAUCOUP MOINS NETTE QUE DANS LES OSTEOPOROSSES COMMUNES

3°) BILAN CALCIQUE ET EXPLORATION ISOTOPIQUE PAR LE CALCIUM 45

Les résultats publiés par les différents auteurs sont loin d'être tous concordants.

LE BILAN CALCIQUE est, soit sensiblement équilibré, soit LE PLUS SOUVENT NEGATIF.

Cependant, dans les travaux de HIOCO et coll. et de DE SEZE, en 1964 (46 - 99), le bilan calcique apparaissait positif dans un peu plus de 25 % des cas.

Mais les résultats ne pouvaient être précis étant donné la courte période de temps pendant laquelle les malades avaient été mis en bilan (10 jours).

Le pourcentage de résultats positifs n'était plus que de 10 % dans le travail de DE SEZE et de HIOCO publié en 1971 (101).

En 1974, BORDIER et coll. (16 -17) ont étudié le bilan calcique chez 10 de leurs 11 malades. Les valeurs des bilans présentées dans ce travail correspondent à la moyenne de 2 bilans consécutifs de 6 jours chacun. Les résultats sont donc ici beaucoup plus précis.

Sur les 10 malades étudiés, le bilan est 7 fois négatif et 3 fois sensiblement équilibré. Il n'est jamais positif.

EN CE QUI CONCERNE L'ABSORPTION INTESTINALE DU CALCIUM, les résultats obtenus par les différents auteurs sont contradictoires.

Pour HIOCO et coll. en 1964 (46 - 99), l'absorption intestinale vraie du calcium semblait normale ou accrue. (et même supérieure à 65 % dans 4 cas sur 10 malades étudiés).

Pour L.MIRAVET et coll. la même année, à propos de 14 cas d'ostéoporose idiopathique de l'adulte jeune, l'absorption intestinale du calcium était normale dans 10 cas, supérieure à 70 % dans 3 cas, diminuée dans 1 cas seulement (75).

Ces auteurs mirent en évidence une relation linéaire entre l'absorption intestinale vraie du calcium et le signe du bilan. Par contre il ne trouvèrent pas de relation entre celui-ci et la calciurie. Ils pensèrent donc, que le bilan était positif quand l'absorption intestinale du calcium était accrue, et que le bilan était négatif quand l'absorption intestinale était normale.

Pour DE SEZE et HIOCO en 1971, (101) l'absorption intestinale vraie du calcium était le plus souvent normale, et parfois diminuée. Ils en conclurent que la négativité du bilan calcique était en rapport plutôt avec un excès d'élimination urinaire du calcium qu'avec un trouble de l'absorption intestinale du calcium.

En 1974 enfin, BORDIER et coll. (16 - 17) trouvèrent, chez les 9 malades étudiés, une absorption intestinale vraie du calcium normale 5 fois (entre 196 et 356 mg/24 h, soit 30 à 50 %), et diminuée 4 fois.

Nous avons vu que pour ces auteurs, le bilan calcique était le plus souvent négatif, et ceci quelque soit l'absorption intestinale vraie du calcium (qu'elle soit normale ou diminuée). Ils attribuèrent donc la négativité du bilan :

- dans 4 cas, aux pertes fécales de calcium, quand l'absorption intestinale est diminuée (plus l'absorption intestinale est basse, plus haute est la valeur du calcium fécal.)

- dans 3 cas, quand l'absorption intestinale du calcium est normale, à l'ampleur de la calciurie.

Surtout, BORDIER et coll. mirent en évidence l'existence d'une relation entre la calciurie et l'absorption intestinale vraie du calcium : plus celle-ci est élevée, plus élevée est la calciurie. Il existe une hypercalciurie quand l'absorption intestinale est normale, et la calciurie est normale quand l'absorption intestinale est basse.

Ces constatations amènent à penser que LE BILAN CALCIQUE NEGATIF CHEZ CES MALADES N'EST, EN FAIT, CONSECUTIF NI A UNE ABSORPTION INTESTINALE DU CALCIUM DEFECTUEUSE, NI A UNE FUITE URINAIRE EXCESSIVE DE CALCIUM, MAIS BEAUCOUP PLUS PROBABLEMENT DU A UN DEFAUT DE LA FIXATION OU DE LA REFIXATION DU CALCIUM PAR LE SQUELETTE (16 - 17).

LE POOL CALCIQUE est normal ou diminué.

En 1964, sur 10 malades explorés, HIOCO et coll. et DE SEZE (46 -99) trouvèrent un fonds commun calcique diminué 2 fois et normal 8 fois.

Pour MIRAVET et coll., sur 14 malades étudiés, le fonds commun calcique était normal 13 fois, et diminué 1 fois (75).

A l'inverse, BORDIER et coll. en 1974 (16 -17), sur 9 malades explorés, trouvent un pool calcique diminué dans 7 cas, et normal dans seulement 2 cas.

LE TURN-OVER est également souvent normal ou diminué.

Pour HIOCO et coll., il était diminué 3 fois (inférieur à 1000 mg/24 h) et normal 7 fois.

Pour BORDIER et coll., le turn-over était diminué dans 6 cas (inférieur à 1000 mg/24 h), à la limite inférieure des valeurs normales dans 2 cas, et augmenté 1 fois (1480 mg/24 h) chez un malade dont le pool calcique était normal.

EN CE QUI CONCERNE L'ACCRETION ET LA RESORPTION CINETIQUE de l'os, les résultats obtenus sont également contradictoires.

Pour HIOCO et coll., et DE SEZE en 1964 (46 -99), l'accrétion, chez les 10 malades étudiés, était normale 5 fois et diminuée 5 fois (inférieure à 700 mg/24 h). La résorption était également 5 fois normale et 5 fois diminuée. Cependant, la valeur de la résorption était le plus souvent supérieure à la valeur de l'accrétion.

La même année, L.MIRAVET, à propos de 14 cas, trouvait une accrétion 7 fois normale et 7 fois diminuée. Les valeurs de la résorption étaient très peu différentes de celles de l'accrétion (75).

Les résultats obtenus par DE SEZE et HIOCO en 1971 (101) étaient totalement opposés. L'accrétion était normale ou même discrètement augmentée. Par contre, la résorption cinétique était fortement accrue, et prédominait nettement sur l'accrétion.

IL FAUT NOTER CEPENDANT QUE LA VALEUR DE LA RESORPTION CINETIQUE ETAIT SUJETTE A CAUTION, du fait qu'elle est calculée indirectement à partir du bilan calcique dont nous avons vu précédemment que la valeur ne pouvait être précise.

PLUS DIGNES DE FOI SONT LES RESULTATS DES TRAVAUX DE BORDIER ET COLL. EN 1974 (16 -17). L'ACCRETION CINETIQUE ETAIT DIMINUEE DANS LA GRANDE MAJORITE DES CAS.

Parmi les 9 malades étudiés, l'accrétion était diminuée 7 fois (inférieure à 700 mg/24 h). Elle était à la limite inférieure de la normale une fois (868 mg/24 h), et augmentée une fois (1097 mg/24 h), chez le malade dont le turn-over était augmenté.

LA RESORPTION CINETIQUE ETAIT LE PLUS SOUVENT DIMINUEE EN VALEUR ABSOLUE, Elle était diminuée 6 fois, normale 2 fois, et augmentée une fois chez l'unique malade qui présentait une accrétion accrue.

Cependant, LA RESORPTION ETAIT TOUJOURS SUPERIEURE A L'ACCRETION, même dans l'unique cas où résorption et accrétion étaient toutes deux augmentées. L'écart entre accrétion et résorption était en moyenne, chez les 9 malades, de 150 mg/24 h.

AU TOTAL, IL SEMBLE DONC QUE L'ACCRETION CINETIQUE EST PLUS FORTEMENT DIMINUEE QUE LA RESORPTION CINETIQUE.

Au terme de ce chapitre, il est possible de COMPARER LE PROFIL BIOLOGIQUE DE L'OSTEOPOROSE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE JEUNE AVEC CELUI DE L'OSTEOPOROSE COMMUNE, POST-MENOPAUSIQUE OU SENILE.

Au cours de celle-ci, LE BILAN STATIQUE est le plus souvent tout à fait normal. Tout au plus observe-t-on parfois une calciurie un peu élevée au cours des poussées évolutives. Le bilan statique dans l'ostéoporose idiopathique de l'adulte jeune s'en différencie donc :

- par une HYPERCALCIURIE fréquente, surtout chez l'homme
- par une TENDANCE A L'HYPOPHOSPHOREMIE associée à une FREQUENTE HYPERPHOSPHATURIE. La clearance du phosphore est élevée ou à la limite supérieure des valeurs normales, tandis que le taux de réabsorption tubulaire des phosphates est à la limite inférieure des valeurs normales.

Les résultats des explorations dynamiques sont également assez dissimilaires.

-La majoration de la calciurie provoquée par la perfusion calcique, si elle est parfois comparable à celle observée dans l'ostéoporose commune ou chez le sujet normal, est dans 50 % des cas nettement supérieure (plus de 50 % du calcium perfusé).

-Le test au calciférol est sans valeur chez les ostéoporotiques hypercalciuriques. Chez les autres, le calciférol ne modifie qu'une fois sur deux la calciurie dans les mêmes proportions qu'au cours de l'ostéoporose commune.

-La réduction de la calciurie (ou de l'hypercalciurie) sous phytate est beaucoup moins nette que dans l'ostéoporose commune. Si le degré de chute de la calciurie est toujours nettement supérieur à 30 %, la calciurie résiduelle reste presque toujours supérieure à 80 mg/24 h, alors qu'elle est voisine de 50 mg/24 h dans l'ostéoporose commune.

Le bilan calcique est EQUILIBRE OU PLUS SOUVENT NEGATIF.

L'absorption intestinale vraie du calcium est NORMALE OU DIMINUEE. Nous avons vu que la constatation de l'existence d'une relation positive entre l'absorption intestinale du calcium et la calciurie (il existe une hypercalciurie quand l'absorption du calcium est normale, et la calciurie est normale quand l'absorption du calcium est diminuée) a permis de penser que la négativité du bilan calcique n'est consécutive, ni à une absorption intestinale du calcium défectueuse, ni à une fuite urinaire excessive du calcium, mais plus probablement à un défaut de la fixation du calcium par le squelette.

Pool calcique et turn-over sont NORMAUX OU DIMINUES.

Accrétion et résorption cinétiques sont LE PLUS SOUVENT DIMINUEES EN VALEUR ABSOLUE, parfois normales.

Cependant, l'ACCRETION SEMBLE PLUS FORTEMENT DIMINUEE QUE LA RESORPTION. De ce fait, la résorption reste toujours supérieure à l'accrétion.

CHAPITRE IV

SIGNES HISTOLOGIQUES DE L'OSTEOPOROSE

IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE JEUNE

LA BIOPSIE OSSEUSE, permettant une étude histologique de l'os, est un GESTE SIMPLE MAIS IRREPLACABLE QUI DOIT ETRE SYSTEMATIQUEMENT PRATIQUE CHEZ TOUT SUJET JEUNE PRESENTANT UNE DEMINERALISATION DIFFUSE DU SQUELETTE.

Elle s'effectue sous anesthésie locale au niveau de l'aile iliaque, environ 2 cm au-dessous et en arrière de l'épine iliaque antéro-supérieure.

L'emploi du trocard de BORDIER, qui permet une biopsie transfixiante de l'aile iliaque, tend à se généraliser. Ce trocard est composé d'une tige-guide centrale, qui est poussée jusqu'au périoste de la corticale externe, et d'un manchon dont l'extrémité dentelée permet le forage de l'os. Ce trocard ramène une carotte d'os de 2 mm de diamètre et de 5 à 6 mm de long, avec corticale externe, os spongieux et corticale interne.

Ce volumineux fragment osseux permet à la fois :

- une étude histologique qualitative classique de l'os décalcifié,
- une étude histologique quantitative de l'os non décalcifié.

A. ETUDE QUALITATIVE DE L'OS DECALCIFIE :

Rappelons qu'à l'état normal, le tissu osseux adulte est constitué d'unités métaboliques autonomes. Chaque unité métabolique, séparée des unités voisines par une "ligne d'arrêt", est formée d'un nombre variable d'ostéocytes et de lamelles osseuses disposées différemment dans l'os compact ou système HAVERSIEN (l'unité métabolique s'appelle alors OSTÉON), et dans l'os spongieux.

- dans l'os compact des corticales, les lamelles osseuses sont agencées concentriquement autour d'un canal central, le canal de HAVERS.
- dans l'os spongieux, les lamelles s'accollent les unes aux autres pour former des travées osseuses anastomosées entre-elles, dessinant un réseau tridimensionnel dont les espaces sont remplis de moelle.

Les ostéocytes des unités métaboliques proviennent de la transformation des ostéoblastes emmurés dans la substance osseuse, lors de sa formation.

Chaque ostéocyte, qui occupe une logette appelée lacune périostéocytaire ou ostéoplaste, émet de très nombreuses expansions cytoplasmiques contenues dans de fins canalicules creusés dans la substance osseuse.

Les ostéocytes de chaque unité métabolique sont connectés entre-eux par l'intermédiaire de ces expansions cytoplasmiques. Les ostéocytes d'une unité ne communiquent pas directement avec ceux des unités voisines.

Chaque unité métabolique osseuse est bordée d'une assise monocellulaire de type endothélial qui la sépare des liquides extra-cellulaires systémiques. Cet endothélium de cellules bordantes a jadis été considéré comme formé d'ostéoblastes quiescents, mais il ne s'agit probablement que des cellules mésenchymateuses à partir desquelles s'effectue la prolifération des cellules responsables du remaniement osseux, c'est-à-dire les ostéoblastes et les ostéoclastes. Cette prolifération cellulaire se développe d'ailleurs entre l'os et l'enveloppe mésenchymateuse.

- les ostéoblastes sont aisément reconnaissables à leur forme allongée et à leur noyau ovale avec un nucléole.

Responsables de la formation osseuse, ce sont eux qui élaborent la substance ostéode, ou substance pré-osseuse, dont un fin liseré est normalement visible par endroits à la surface de certaines lamelles osseuses. La largeur maximale de ce liseré ne doit pas excéder 16 microns (10 microns pour certains auteurs).

- les ostéoclastes se présentent comme de grandes cellules multinuclées. Responsables de la résorption osseuse, ils sont parfois visibles dans les lacunes qu'ils creusent à la surface de certaines travées, et appelées LACUNES DE RESORPTION.

L'aspect histologique qualitatif de l'os ostéoporotique a été étudié chez l'adulte jeune par de nombreux auteurs, et en particulier par HIOCO, MIRAVET BORDIER et DE SEZE en 1964 (46 - 99), dans leur travail portant sur 42 cas d'ostéoporose idiopathique, parmi lesquels 31 malades avaient bénéficié d'une biopsie osseuse.

L'os avait été décalcifié, puis coloré par l'hématoxyline-éosine.

- L'atrophie osseuse était le plus souvent fort nette. Dans 18 cas, toutes les travées de l'os spongieux étaient fines et rares, et la corticale était amincie. Dans 13 cas, seules les travées les plus internes de l'os spongieux étaient fines, et leur nombre était diminué. La partie externe de ces travées était encore normale.

Le liseré pré-osseux persistait, mais sa largeur était généralement normale. Dans 5 cas cependant, on notait irrégulièrement la présence de bordures ostéoides sur certaines travées.

- Les ostéoblastes n'affectaient des formes pouvant traduire une certaine activité que dans 2 cas seulement.

- Les bords des travées étaient le plus souvent lisses et réguliers. Dans 9 cas cependant, ils étaient irréguliers et encochés.

- Les ostéoclastes étaient rares ou absents dans la quasi-totalité des cas. Deux fois cependant, leur nombre paraissait anormalement élevé.

- La moelle osseuse était le plus souvent normale. Dans 4 cas, il existait des zones fibreuses dans des espaces circonscrits par des travées osseuses remaniées et irrégulières.

AU TOTAL, L'ETUDE HISTOLOGIQUE QUALITATIVE DE L'OS OSTEOPOROTIQUE MONTRE CHEZ L'ADULTE JEUNE :

- UNE CORTICALE AMINCIE DANS LES FORMES SEVERES
- UN RESEAU SPONGIEUX AMINCI ET PLUS OU MOINS FRAGMENTE
- UN LISERE PRE-OSSEUX PERSISTANT, MAIS SANS BORDURES OSTEOIDES VRAIES
- DE RARES OSTEOBLASTES
- DES TRAVEES IRREGULIERES ET ENCOCHES DANS PRES DE 30 % DES CAS, LES OSTEOCLASTES DEMEURANT CEPENDANT RAREMENT VISIBLES.

B. ETUDE QUANTITATIVE DE L'OS NON DECALCIFIE :

L'os non décalcifié permet des études histologiques, histo-chimiques et micro-radiographiques.

Chacun de ces 3 types de méthode d'étude de l'os normal ou ostéoporotique permet la mesure d'un ou plusieurs des 3 paramètres suivants : masse osseuse -formation osseuse- résorption osseuse.

1°) MESURE DE LA MASSE OSSEUSE (108)

Elle fait appel à des méthodes histologiques : le reflet de la masse osseuse, ou du volume tissulaire osseux, est donné par le pourcentage de la surface des coupes, lues avec un microscope pourvu d'un oculaire intégrateur spécialement conçu, occupée par des travées osseuses.

LE RESULTAT DOIT ETRE INTERPRETE EN FONCTION DE L'AGE ET DU SEXE DU MALADE (71).

- Chez l'homme, la diminution de la masse osseuse en fonction de l'âge est linéaire, et répond à la formule suivante :

$$Y = -0,1 X + 24,11 \pm 0,70$$

Y est le volume absolu d'ostrabéculaire en pourcentage

X est l'âge du sujet

A 20 ans, le volume osseux est donc de 22,11 %. A 55 ans, il n'est plus que de 18,61 %.

- Chez la femme, la diminution du volume osseux est linéaire jusqu'à 55 ans, mais il existe une franche coupure dans la courbe à cet âge, la déperdition osseuse étant ensuite plus rapide.

LA CONSTATATION, SUR LES COUPES D'OS PRELEVE PAR PONCTION-BIOPSIE DE LA CRETE ILIAQUE, D'UN VOLUME TISSULAIRE OSSEUX INFERIEUR AUX VALEURS NORMALES, POUR L'AGE ET LE SEXE DU SUJET, EST LE SEUL MOYEN D'AFFIRMER AVEC CERTITUDE LE DIAGNOSTIC D'OSTEOPOROSE.

2°) ETUDE DE LA RESORPTION OSSEUSE :

Il semble que les cellules mésenchymateuses bordantes soient "informées" par un signal biologique non encore identifié de la mort des ostéocytes, cellules dont la durée de vie active est limitée, d'une unité métabolique osseuse.

Les cellules mésenchymateuses répondraient à cette information en différenciant des ostéoclastes qui vont résorber le tissu osseux devenu inactif, en creusant une sorte d'excavation appelée lacune de résorption. Cette lacune servira ultérieurement d'aire à la construction d'une nouvelle unité métabolique par les ostéoblastes.

L'intensité de la résorption osseuse ostéoclastique peut être appréciée:

a) PAR LA MICRORADIOGRAPHIE :

Les surfaces de résorption ont un aspect dentelé et sont en général fortement minéralisées, les lamelles osseuses formant un angle par rapport à la surface.

On les exprime en pourcentage de la surface totale de la coupe osseuse.

b) PAR L'HISTOLOGIE QUANTITATIVE :

La surface de résorption ostéoclastique est mesurée en appréciant la surface des lacunes de résorption observées le long des travées osseuses.

Elle est exprimée en pourcentage de la surface totale de l'os spongieux. Elle varie selon les auteurs entre 5 et 15 %.

3°) ETUDE DE LA FORMATION OSSEUSE :

Elle succède normalement à la phase de résorption. Aux bords de la cavité creusée par les ostéoclastes apparaissent des pré-ostéoblastes, bientôt différenciés en ostéoblastes.

Ni les uns, ni les autres ne sont le siège de mitoses, si bien que leur nombre représente le nombre maximal des futurs ostéocytes dont sera composée l'unité nouvelle.

Les ostéoblastes construisent des lamelles de tissu ostéoïde, appliquées sur le mur osseux. Les uns après les autres, ils s'enferment entre 2 lamelles ostéoïdes et s'unissent entre eux par leurs prolongements cytoplasmiques, ressemblant désormais à des ostéocytes.

Au cours des 5 à 8 jours suivants, les jeunes ostéocytes terminent la construction de leur cavité dont la taille diminue graduellement.

La minéralisation de la lamelle ostéoïde débute brusquement. En moins de 24 à 48 heures apparaît un FRONT DE CALCIFICATION au niveau de la lamelle qui se trouve au contact de l'os calcifié.

L'étude de la formation osseuse va donc comporter deux temps :

a) ETUDE DE LA FORMATION DE LA SUBSTANCE OSTEOIDE PAR LES OSTEOBLASTES:

Elle peut être appréciée :

- par la micro-radiographie :

Les surfaces de formation osseuse sont lisses, à faible densité minérale. Les lamelles osseuses leur sont parallèles.

Elles sont exprimées en pourcentage de la surface totale de la coupe osseuse.

- par le marquage à la tétracycline (57)

La tétracycline, administrée per os, se fixe sur la substance pré-osseuse en voie de minéralisation, conférant ainsi une fluorescence verte en ultra-violet au front de calcification.

Si deux prises ont été effectuées à plusieurs jours d'intervalle, avant la biopsie osseuse, on pourra apprécier la progression du front de calcification entre les deux marquages, et donc la formation osseuse.

- par l'histologie quantitative :

On mesure la surface ostéoïde qui est le pourcentage de la surface des coupes d'os spongieux couverte de substance ostéoïde.

En moyenne, chez l'adulte normal de moins de 55 ans, 12 % de la surface de l'os spongieux sont couverts d'une bordure ostéoïde.

b) ETUDE DE LA MINERALISATION DE LA SUBSTANCE OSTEOIDE :

Elle se résume à l'étude du front de calcification qui, sur des coupes d'os colorées au bleu de Toluidine, à l'aspect d'une ligne granuleuse dense sur la lamelle d'os ostéoïde adjacente à la lamelle d'os déjà minéralisé.

L'étendue du front de calcification ainsi mis en évidence peut être mesurée. Elle est exprimée en pourcentage de l'os ostéoïde.

Elle représente normalement $84,6 \pm 20$ % de la surface de l'os ostéoïde.

DE SEZE et HIOCO, en 1971 (101), ont effectué une biopsie osseuse chez un grand nombre des 50 malades étudiés.

Ils ont constaté :

- dans tous les cas, une diminution de la masse osseuse qui, compte tenu de l'âge du malade (il s'agissait uniquement d'hommes), permettait d'affirmer le diagnostic d'ostéoporose.

Nous avons vu précédemment que cette atrophie osseuse se traduit qualitativement par une raréfaction des travées osseuses qui apparaissent par ailleurs fines et disjointes par rapport aux autres trabécules.

- que la mesure de la surface ostéoïde donnait des résultats normaux ou supérieurs aux valeurs normales dans plus de la moitié des cas.

Aucun trouble de la minéralisation du tissu ostéoïde n'était observé et notamment, il n'y avait pas de modification ou de disparition du front de calcification.

- que de larges surfaces de résorption ostéoclastique pouvaient le plus souvent être observées.

En outre, les bords des travées osseuses étaient fréquemment irréguliers et encochés.

Dans quelques cas, des ostéoclastes ont été trouvés au contact des travées osseuses, associés à une moelle partiellement fibreuse autour de l'ostéoclaste.

- qu'il existait également des images de résorption intra-osseuse (ostéolyse péri-ostéocytaire).

Celle-ci s'apprécie histologiquement en mesurant les 2 diamètres de l'ostéoplaste. Le produit de ces 2 diamètres donne la surface dans laquelle peut s'inscrire l'ostéoplaste.

Normalement inférieure à 56 microns-carrés, cette surface est augmentée en cas d'ostéolyse péri-ostéocytaire. En même temps, les bords de l'ostéoplaste deviennent crénelés et irréguliers. Chez le sujet normal, 3 à 4 % des lacunes ostéocytaires offrent cet aspect. Ici, leur nombre était augmenté.

- que la moelle osseuse était généralement normale, hématopoïétique et adipeuse.

AU TOTAL, IL SEMBLAIT DONC EXISTER UNE DIMINUTION DE LA MASSE OSSEUSE, ASSOCIÉE A UNE FORMATION OSSEUSE NORMALE, VOIRE AUGMENTÉE, ET A UNE RESORPTION OSSEUSE ACCRUE. (tant la résorption ostéoclastique que l'ostéolyse ostéocytaire).

C. NOUVELLES METHODES HISTOLOGIQUES DE MESURE DU RENOUVELLEMENT DU TISSU OSSEUX :

Des travaux récents de BORDIER et TUN-CHOT, et de MERTZ, SCHENK et MULLER ont permis de modifier les méthodes histologiques de mesure de la formation et de la résorption osseuse.

EN CE QUI CONCERNE LA RESORPTION OSTEOCLASTIQUE DE L'OS, on s'est aperçu que seule désignait une résorption ostéoclastique contemporaine de la biopsie une encoche ou une lacune de résorption dans laquelle on pouvait distinguer l'ostéoclaste en train de creuser le tissu osseux (18 - 97). Les surfaces de résorption avec ostéoclastes ont ainsi été appelées SURFACES DE RESORPTION ACTIVES, par opposition aux surfaces de résorption sans ostéoclastes, qui ont été appelées SURFACES DE RESORPTION INACTIVES. On a aussi été amené à penser que les secondes représentent les vestiges d'une résorption datant d'avant la biopsie, et non encore réparée le jour où cette biopsie est effectuée. Cette surface de résorption inactive devient alors l'indice d'un défaut de réparation (ou de formation).

Les surfaces de résorption actives représentent normalement 0,5 à 1,5 % de la surface totale de la coupe d'os spongieux (97 - 19).

EN CE QUI CONCERNE LA FORMATION OSTEOBLASTIQUE DE L'OS, sa seule mesure exacte est celle qui consiste à mesurer l'étendue de la surface ostéoïde recouverte par des OSTEOBLASTES ACTIFS aisément reconnaissables par leur morphologie. Cette surface a été appelée SURFACE DE FORMATION OSTEOBLASTIQUE. Elle doit être distinguée de la SURFACE OSTEOÏDE TOTALE, qui était jusqu'alors la seule à être mesurée, et qui représente la somme de la surface de formation ostéoblastique et de la surface ostéoïde au bord de laquelle on ne distingue pas d'ostéoblastes actifs. La surface ostéoïde totale ne représente donc pas un bon indice de la formation osseuse. Elle illustre seulement l'intervalle de temps qui s'écoule entre la déposition de la trame organique et sa minéralisation. (18 - 69).

Chez l'adulte jeune, 2 à 8 % seulement de la surface de l'os sont recouverts d'ostéoblastes actifs (69).

Résorption ostéoclastique et formation ostéoblastique ont été mesurées par ces méthodes nouvelles chez les 11 malades étudiés par BORDIER et coll. en 1973 (16 - 17).

De même que chez le sujet normal, les valeurs trouvées sont bien inférieures à celles que l'on trouvait antérieurement.

La résorption ostéoclastique active est apparue comme normale chez 8 des 11 malades, et augmentée chez 3 seulement de ces malades.

Chez 10 d'entre eux, la surface de formation ostéoblastique était inférieure à la moyenne des valeurs trouvées chez des sujets normaux. Dans un cas seulement la valeur de l'activité ostéoblastique était supérieure à la moyenne normale.

Ceci indique que la surface ostéoblastique active est, dans la majorité des cas, diminuée par comparaison avec des sujets de même âge, ou d'âge analogue.

En outre, une relation négative a été trouvée entre les valeurs de la surface de formation ostéoblastique et les valeurs de la surface de résorption inactive : plus les valeurs de la résorption inactive sont élevées, plus celles de la formation ostéoblastique sont basses.

Ceci confirme l'interprétation de SCHENK et BORDIER selon laquelle les surfaces de résorption inactives représentent vraisemblablement un retard de la "réparation" ostéoblastique (97 - 19).

L'étendue du front de calcification a été mesurée chez tous les malades, après marquage à la tétracycline. Elle était légèrement diminuée dans 1 cas, et normale dans les autres cas.

En admettant qu'un trouble de la minéralisation de la substance ostéoi-
de existe, la technique utilisée ici ne permet pas de le mettre en évidence.

AINSI, LA PERTE D'OS QUI CARACTERISE L'OSTEOPOROSE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE JEUNE NE SEMBLE IMPUTABLE A UN EXCES DE RESORPTION OSSEUSE QUE 3 FOIS SUR 11, ALORS QU'ELLE S'ACCOMPAGNE DANS PRATIQUEMENT TOUS LES CAS D'UNE OSTEO-FORMATION DIMINUEE.

Ces constatations de BORDIER et coll. sont en accord avec les résultats obtenus par l'histologie quantitative dans notre troisième observation.

La biopsie osseuse permettait d'affirmer le diagnostic d'ostéoporose en mettant en évidence une diminution du volume osseux en dessous de 11 % (la valeur normale pour un sujet d'âge analogue à celui de notre malade étant de $21,40 \pm 0,70$ %). La résorption ostéoclastique active était à la limite supérieure de la normale. La surface de formation ostéoblastique était diminuée.

Nous verrons ultérieurement que ces résultats, en association avec les résultats des explorations biologiques, ont permis de progresser considérablement dans la connaissance de la physiopathologie de l'ostéoporose idiopathique de l'adulte jeune.

CHAPITRE V

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE L'OSTEOPOROSE

IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE JEUNE

LA MISE EN EVIDENCE D'UNE DEMINERALISATION OSSEUSE CHEZ UN ADULTE JEUNE N'EST JAMAIS BANALE.

LES SIGNES D'APPEL qui conduisent à faire pratiquer les radiographies sur lesquelles cette décalcification est découverte sont variables.

Dans la majorité des cas, ce sont des DOULEURS, en particulier des RACHIALGIES, localisées le plus souvent au niveau du rachis lombaire, mais affectant parfois la région dorsale, dorso-lombaire ou lombo-sacrée. Leur apparition peut-être brutale, sans raison apparente ou à la suite d'un traumatisme souvent minime, ou progressive, affectant alors le type mécanique : calmées par le repos, elles sont accentuées par la station debout, la marche, le port des charges.

Ce sont plus rarement des DOULEURS EXTRA-RACHIDIENNES qui attirent l'attention, en particulier des douleurs thoraciques, accentuées par la toux, les mouvements respiratoires profonds, les éternuements ou des douleurs pelviennes ou pelvi-crurales.

Lorsqu'elles siègent électivement au niveau des branches ischio-pubiennes, qu'elles sont très intenses, pouvant être à l'origine d'une impotence de marche, les douleurs du bassin doivent faire évoquer le diagnostic d'ostéomalacie même dans ce cas, elles demeurent en général calmées par le repos et accentuées par les exercices physiques.

Au contraire, des douleurs intenses, persistant au repos, s'exacerbant la nuit, doivent faire évoquer le diagnostic d'ostéose raréfiante maligne.

La déminéralisation osseuse est parfois découverte à l'occasion d'une FRACTURE, le plus souvent consécutive à un traumatisme minime, et affectant les os des membres, en particulier le col du fémur ou les côtes.

LES DEFORMATIONS OSSEUSES sont plus tardives et plus rarement révélatrices de la décalcification. Il s'agit le plus souvent d'une cyphose dorsale, parfois d'un aplatissement du thorax, ou d'une coxa-vara.

En dehors des cas particuliers précédemment évoqués, où une orientation étiologique existe d'emblée, LES MANIFESTATIONS CLINIQUES REVELATRICES D'UNE DEMINERALISATION OSSEUSE SONT EN GENERAL PEU SPECIFIQUES. L'important est de ne pas les négliger et de faire pratiquer les radiographies nécessaires en présence de toute symptomatologie douloureuse, même banale.

A noter enfin que la déminéralisation osseuse peut-être cliniquement latente. Elle est alors découverte fortuitement sur des clichés radiologiques pratiqués pour de toutes autres raisons.

Une perte minérale au niveau de l'os se traduit par une HYPERTRANSPARENCE RADIOLOGIQUE, dont le caractère diffus ne peut être affirmé que lorsqu'elle est visible sur les clichés du rachis, de face et de profil, du bassin de face, du crâne de profil, des os des membres et en particulier des mains.

Rappelons que l'hypertransparence osseuse est d'apparition tardive, et que son diagnostic radiologique connaît certaines difficultés, en particulier chez les obèses.

L'ASPECT DES OS est variable avec l'étiologie de la déminéralisation.

Le plus fréquent est celui que nous avons décrit lorsque nous avons étudié les caractères radiologiques de l'ostéoporose idiopathique de l'adulte jeune.

Plus rarement, l'aspect flou de la structure osseuse, donnant l'impression d'un cliché mal fait, et l'existence de déformations osseuses font évoquer le diagnostic d'ostéomalacie.

Tous les clichés doivent être alors soigneusement étudiés, à la recherche de l'image localisée pathognomonique de cette affection qu'est la strie de LOOSER-MILKMAN.

Ailleurs, cet examen attentif permettra de découvrir, soit des images d'hypermétabolisme osseux et de fibrose médullaire, en particulier au niveau des mains, évoquant une hyperparathyroïdisme, soit des images lacunaires faisant penser à une ostéolyse cancéreuse.

EN FAIT, L'ASPECT RADIO-CLINIQUE NE PERMET GÉNÉRALEMENT PAS À LUI SEUL DE RECONNAÎTRE L'ÉTILOGIE DE LA DEMINERALISATION OSSEUSE.

Le bilan doit être complété :

- par un EXAMEN CLINIQUE TRÈS COMPLET, précédé d'un interrogatoire qui précisera l'âge du sujet, ses antécédents personnels (interventions chirurgicales -alitement prolongé- troubles digestifs, endocriniens, réno-urinaires- prise de corticoides) et familiaux, (existence éventuelle chez un ou plusieurs membres de la famille de douleurs osseuses ou de fractures), son mode de vie, ses habitudes alimentaires, l'ancienneté des troubles, l'existence de signes généraux (asthénie, amaigrissement).

- par un BILAN BIOLOGIQUE comportant systématiquement des EXAMENS GENERAUX SANGUINS (Numération-formule, vitesse de sédimentation, urée, glycémie, protides totaux et électrophorèse des protides) et URINAIRES (recherche d'une protéinurie, en particulier d'une protéinurie thermosoluble, mesure de la clearance de la créatinine endogène), et une EXPLORATION STATIQUE DU METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE.

LES EXPLORATIONS COMPLEMENTAIRES COMPLEXES, en particulier l'ETUDE ISOTOPIQUE DU METABOLISME CALCIQUE ou la SCINTIGRAPHIE OSSEUSE, sont réservées aux centres spécialisés, et ne sont pratiquées que dans les cas particulièrement difficiles.

- LA BIOPSIE OSSEUSE enfin, geste relativement simple, doit être SYSTÉMATIQUEMENT PRATIQUEE CHEZ TOUT SUJET JEUNE ATTEINT DE DEMINERALISATION OSSEUSE.

A l'issue de ce bilan, affirmer que la décalcification osseuse diffuse observée chez ce malade jeune correspond à une ostéoporose idiopathique suppose :

- Tout d'abord, que toutes les causes de déminéralisation diffuse du squelette autres que l'ostéoporose ont été exclues.

- Ensuite, que l'enquête étiologique s'est révélée négative, et que toutes les affections pouvant être à l'origine d'une ostéoporose secondaire ont été formellement éliminées.

A. LES DEMINERALISATIONS DIFFUSES DU SQUELETTE NON-OSTEOPOROTIQUES :

Elles relèvent de 2 grandes étiologies :

- L'ostéolyse
- L'ostéomalacie

1°) LES OSTEOLYSES:

Elles sont de deux types :

- certaines sont dues à une sécrétion exagérée de PARATHORMONE et entrent dans le cadre des HYPERPARATHYROIDIES.

- les autres, plus fréquentes, sont consécutives à l'invasion et à la destruction du tissu osseux par des cellules cancéreuses : ce sont les OSTEOMYELOMES ou OSTEOMYELOMES RAREFIANTS MALIGNES.

Cliniquement, les ostéolyses déterminent 2 ordres de troubles :

- il s'agit le plus souvent de douleurs osseuses, de déformations ou de fractures.

- il s'agit parfois d'un syndrome d'hypercalcémie pouvant engager rapidement le pronostic vital, et nécessitant un traitement urgent.

Radiologiquement, elles se traduisent par des images le plus souvent localisées. Cependant, certaines formes trompeuses peuvent prendre l'aspect d'une déminéralisation homogène pseudo-ostéoporotique.

Biologiquement, outre l'hypercalcémie, elles ont pour caractéristiques communes une hypercalciurie et une hyperhydroxyprolinurie.

a) LES HYPERPARATHYROIDIES :

L'hyperfonctionnement parathyroïdien peut être primitif ou secondaire.

L'HYPERPARATHYROIDIE PRIMITIVE est une affection relativement rare, 2 fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme, se démasquant le plus souvent entre 30 et 50 ans. Généralement consécutive à un adénome unique, elle est due parfois à plusieurs adénomes ou à une hyperplasie parathyroïdienne diffuse à cellules principales ou à grandes cellules claires, exceptionnellement à un cancer parathyroïdien.

Ses manifestations osseuses, cliniques et radiologiques, sont liées aux effets de la parathormone sur les cellules osseuses (30).

Nous verrons ultérieurement qu'il n'existe vraisemblablement qu'une seule lignée de différenciation de ces cellules. Les ostéoclastes naissent de cellules mésenchymateuses souches et se transforment en ostéoblastes qui deviendront des ostéocytes lorsqu'ils se trouveront emmurés dans la substance osseuse.

La parathormone exerce sur cette lignée 4 actions principales :

- elle active de nouvelles cellules mésenchymateuses souches, d'où une augmentation du nombre des ostéoclastes.
- elle stimule l'activité de ces ostéoclastes
- elle retarde leur transformation en ostéoblastes
- elle diminue l'activité de ces ostéoblastes.

Le résultat initial de cette quadruple action sur les cellules osseuses est une augmentation de la résorption du tissu osseux, (à laquelle participe une accentuation de l'ostéolyse ostéocytaire stimulée par la parathormone), et une diminution de l'ostéof ormation.

Secondairement, l'augmentation du nombre des ostéoclastes détermine une augmentation du nombre des ostéoblastes. Le résultat est une formation osseuse accrue mais qui reste néanmoins toujours inférieure à la résorption.

Cette action de la parathormone sur l'os se traduit cliniquement par :

- des douleurs osseuses spontanées souvent diffuses, mais prédominant parfois ou se limitant au rachis, au bassin et aux membres inférieurs.

La station debout, la marche, le port des charges majorent les douleurs qui sont calmées par le repos.

- des douleurs osseuses provoquées par la pression des os superficiels
- des tuméfactions osseuses observées dans les formes évoluées, siégeant au crâne, au maxillaire, aux mains.

Radiologiquement, l'aspect du squelette, bien souvent normal, est assez fréquemment celui d'une déminéralisation osseuse diffuse avec tassements vertébraux ressemblant à une ostéoporose banale. (forme ostéoporotique de LIEVRE et CAMUS). Plus rarement, l'aspect radiologique est celui d'une ostéomalacie.

Dans ces formes trompeuses, le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primitive repose sur la recherche et la mise en évidence de signes cliniques, radiologiques, biologiques et histologiques caractéristiques.

CLINIQUEMENT, l'association des signes osseux avec certaines MANIFESTATIONS EXTRA-OSSEUSES, d'ailleurs plus fréquemment révélatrices de l'affection et dues principalement à l'hypercalcémie, est évocatrice.

Ce sont essentiellement des MANIFESTATIONS RENALES (polyurie, lithiase rénale radio-opaque souvent bilatérale et récidivante, néphrocalcinoïse, parfois radiologiquement visible sous forme d'un semis de granulations au niveau des aires rénales, constante histologiquement, plus ou moins rapidement à l'origine d'une insuffisance rénale globale accompagnée dans la moitié des cas d'une hypertension artérielle), DIGESTIVES (ulcus gastro-duodénal, pancréatite aiguë ou le plus souvent chronique), NERVEUSES (asthénie intense, hypotonie musculaire), ARTICULAIRES (arthralgies en rapport ou non avec une chondrocalcinoïse), OCULAIRES (dépôts calciques conjonctivaux et cornéens).

RADIOLOGIQUEMENT, des images localisées plus spécifiques de l'hyperparathyroïdie, liées en particulier à l'hypermétabolisme osseux et à la fibrose médullaire, sont parfois mises en évidence.

Ce sont : l'ostéoporose granuleuse du crâne, la disparition de la lamina dura, visible sur un cliché du rebord alvéolaire par film endobuccal, les images de kystes ou de géodes osseuses, rares, visibles au niveau des os longs ou du bassin, et surtout les images de résorption osseuse constatées le plus souvent au niveau des mains : résorption sous-périostée (encoches érodant le contour des phalanges, résorption des houpes), résorption endostale (encoches érodant les limites internes des corticales), résorption sous-chondrale (modifiant les aspects de certains interlignes). Il s'en suit un amincissement des corticales qui prennent parfois un aspect feuilleté ou vermoulu, par suite de l'agrandissement des canaux de HAVERS.

La trame spongieuse, qui participe à la résorption, est moins visible que normalement ou disparaît.

LE SYNDROME BIOLOGIQUE PHOSPHO-CALCIQUE, lorsqu'il est net, est caractéristique. Il associe une hypercalcémie (le plus souvent entre 110 et 150 mg par litre), une hypercalciurie, une hypophosphatémie et une hyperphosphaturie en rapport avec une inhibition par la parathormone de la réabsorption tubulaire des phosphates. La clearance du phosphore est élevée, et le RTP est nettement diminué.

Le taux des phosphatases alcalines sériques est élevé, témoignant de l'augmentation de la formation osseuse, ainsi que le taux de l'hydroxyprolinurie, témoignant de l'hyperostéolyse.

L'épreuve de perfusion calcique, qui provoque normalement une diminution de la phosphaturie, met ici en évidence l'autonomie sécrétoire du tissu parathyroïdien, par l'absence de modifications de la phosphaturie.

L'étude isotopique du métabolisme calcique, lorsqu'elle est pratiquée, met en évidence une augmentation du pool calcique, du turn-over, de l'accrétion cinétique, de la résorption cinétique, et surtout une augmentation de l'absorption intestinale du calcium.

L'ETUDE HISTOLOGIQUE DE L'OS au cours de l'hyperparathyroïdie montre dans les cas typiques : une hyperrésorption ostéoclastique qui se traduit par une augmentation de la surface de résorption active, une hyperostéolyse péri-ostéocytaire, une augmentation de la surface de formation ostéoblastique de l'os, associée à une augmentation de la surface ostéoïde totale, des images de fibrose médullaire.

En fait, l'aspect histologique est loin d'être toujours aussi net.

DANS LA PRATIQUE COURANTE, LE DIAGNOSTIC D'HYPERPARATHYROIDIE PRIMITIVE, SEULEMENT SUSPECTE LORSQUE L'ASPECT RADIO-CLINIQUE EST EVOCATEUR, REPOSE EN FAIT SUR LA MISE EN EVIDENCE D'UNE HYPERCALCEMIE.

Deux faits sont à signaler (86) :

-Bien qu'exceptionnelles, LES FORMES NORMOCALCEMIQUES DE LA MALADIE EXISTENT (117). En cas de doute, lorsque la calcémie est normale, il faut répéter l'examen, vérifier que les taux sont réellement normaux pour la technique utilisée par le laboratoire, vérifier qu'il n'existe pas d'insuffisance rénale, complication fréquente de l'hyperparathyroïdisme primitif. L'insuffisance rénale tend à normaliser l'hypercalcémie et l'hypercalciurie. La phosphorémie augmente, tandis que régresse l'hyperphosphaturie.

Le diagnostic avec l'hyperparathyroidisme secondaire à une insuffisance rénale devient alors très difficile, d'autant que les taux de parathormone circulante sont élevés dans les deux cas. Il repose alors sur la mise en évidence de l'adénome.

Un trouble du métabolisme de la vitamine D serait, dans certains cas, susceptible de rendre compte d'une calcémie normale chez un malade présentant un hyperparathyroidisme primitif. L'administration de vitamine D pourrait rapidement permettre à l'hypercalcémie de se dévoiler.

Une autre possibilité peut être réalisée par une rémission spontanée d'un hyperparathyroidisme par infarctissement de l'adénome parathyroïdien (117).

- LES AUTRES CAUSES D'HYPERCALCEMIE SONT GÉNÉRALEMENT FACILES À EXCLURE. Le problème le plus difficile est l'hypercalcémie liée à certaines affections malignes.

La corticothérapie à doses fortes pendant 10 jours a souvent une action nette sur les hypercalcémies malignes. Elle est sans effet en cas d'hyperparathyroidisme.

Théoriquement, le dosage radio-immunologique de la parathormone circulante, mettant en évidence un taux supérieur au taux normal, représente le moyen le plus simple pour affirmer le diagnostic d'hyperparathyroidisme.

Il faut signaler cependant qu'environ deux tiers des hypercalcémies malignes s'accompagnent d'une élévation du taux sérique de substances à activité parathormone (86).

L'HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE (39) correspond à une hyperplasie réactionnelle des glandes parathyroïdes, secondaire à une hypocalcémie prolongée.

- C'est un des éléments de l'ostéodystrophie rénale, consécutive à une insuffisance rénale de type histologique variable, évoluant depuis de nombreuses années.

Il faut y penser lorsque, au cours d'une insuffisance rénale, la calcémie est normale, ou à fortiori élevée, et que la calciurie n'est pas effondrée.

La pathogénie de l'hyperparathyroidisme secondaire dans l'insuffisance rénale reste assez obscure.

La diminution de la filtration glomérulaire pourrait provoquer une baisse de la phosphaturie, d'où une élévation de la phosphorémie à l'origine d'une baisse du taux sanguin de calcium ionisé, d'où la stimulation parathyroïdienne. Un défaut de synthèse au niveau du parenchyme rénal du 1,25 dihydroxy-cholécalciférol peut-être envisagé. Ce défaut entraînerait une diminution de l'absorption intestinale du calcium, d'où hypocalcémie et stimulation des parathyroïdes.

- L'ostéomalacie d'apport par carence vitaminique D est également une cause, chez l'adulte, d'hyperparathyroïdisme secondaire.

Il faut y penser lorsque, au cours d'une ostéomalacie, une hypocalcémie s'associe à une phosphorémie basse avec augmentation de la clearance du phosphore et diminution du R.T.P.

La biopsie osseuse montre alors, a côté des signes d'ostéomalacie, des signes d'hyperfonctionnement parathyroïdien.

b) LES OSTEOSSES RAREFIANTES MALIGNES :

Le diagnostic doit être évoqué en présence de certaines particularités symptomatiques :

- douleurs très intenses, persistant au repos et s'exacerbant la nuit, rebelles aux antalgiques même majeurs.
- existence de douleurs radiculaires, ou de signes de compression médullaire.
- fléchissement important de l'état général.
- constatation d'une vitesse de sédimentation franchement élevée, même lorsque la symptomatologie n'est pas aussi tranchée. A l'inverse, une VS normale n'infirmes pas le diagnostic d'ostéose raréfiante maligne.

Au cours du MYELOME OU MALADIE DE KAHLER, la déminéralisation diffuse du rachis avec tassements vertébraux s'accompagne en règle d'images lacunaires typiques du crâne, du bassin, des côtes et des épiphyses des os longs. De dimensions variables, il s'agit de lacunes rondes, bien limitées, sans condensation osseuse périphérique, creusées comme à "l'emporte-pièce".

Elles peuvent manquer dans une forme particulière appelée "MYELOMATOSE DECALCIFIANTE DIFFUSE" de WEISSENBACH et LIEVRE, liée à une plasmocytose diffuse de la moelle.

Le diagnostic de maladie de KAHLER, suspecté devant une élévation très importante de la vitesse de sédimentation, associée souvent à une anémie, une hyperprotidémie, est confirmé par l'électrophorèse des protides sanguins, la recherche d'une protéinurie de BENCE-JONES, positive dans près de la moitié des cas, l'immunoelectrophorèse du sérum, voire des urines, qui décèlent la présence d'une PARAPROTEINE, et par la ponction sternale qui peut mettre en évidence la présence d'une plasmocytose médullaire. Cependant, la ponction sternale n'est pas toujours démonstrative, en raison de la dissémination des foyers de prolifération plasmocytaire. La ponction-biopsie de la crête iliaque est parfois seule explicite.

Une hypercalcémie s'observe dans près d'un cas sur trois. Le plus souvent modérée, elle s'accompagne d'une hypercalciurie. Elle est attribuée à l'ostéolyse (dont témoigne l'hyperhydroxy prolinurie), mais elle est vraisemblablement liée en partie à l'hyperprotidémie.

Lorsque apparaît une insuffisance rénale, complication fréquente du myélome, la calciurie diminue tandis que la calcémie s'élève, aggravant à son tour l'insuffisance rénale.

LES CANCERS METASTATIQUES DE L'OS engendrent habituellement des déminéralisations localisées.

Exceptionnellement, la juxtaposition des microgéodes qu'elles peuvent susciter se traduit radiologiquement par une déminéralisation diffuse, particulière par son manque d'homogénéité. Dans ce cas, l'étude très soigneuse des clichés permet presque toujours de mettre en évidence un ou plusieurs foyers localisés d'érosions osseuses au niveau d'une vertèbre (ostéolyse d'un pédicule) ou à distance (côte-bassin-crâne).

Du point de vue biologique, l'hyperostéolyse néoplasique est à l'origine d'une hypercalcémie avec hypercalciurie, et s'accompagne fréquemment d'une hyperhydroxyprolinurie.

La biopsie osseuse, même lorsqu'elle est pratiquée dans une zone radiologiquement muette, peut révéler la dissémination métastatique en montrant la présence de cellules cancéreuses.

La scintigraphie osseuse au STRONTIUM permet de préciser les diverses localisations encore invisibles sur les clichés radiologiques.

La recherche du cancer primitif (sein, rein, poumon, thyroïde, prostate), n'est pas toujours fructueuse.

Au cours du PSEUDO-HYPERPARATHYROIDISME PARANEOPLASIQUE, la symptomatologie clinique est comparable à celle des décalcifications par métastases cancéreuses, mais la radiologie ne montre aucune image ostéolytique localisée.

La calcémie est très élevée, à l'origine parfois d'un syndrome d'hypercalcémie révélant la maladie. Elle s'accompagne d'une hypercalciurie, mais également d'une hypophosphorémie avec hyperphosphaturie.

La biopsie osseuse semble témoigner d'un hyperparathyroïdisme. Aucune cellule métastatique n'est observée sur les prélèvements osseux.

Il n'existe habituellement pas d'hyperplasie des parathyroïdes. On pense que certaines cellules tumorales (cancer du rein, des bronches, de l'ovaire, de l'utérus) sont susceptibles de sécréter un facteur à effet proche de celui de la parathormone (PTH LIKE). Comme nous l'avons vu précédemment, ceci a été confirmé par le dosage radio-immunologique de la parathormone qui montre dans 2/3 des cas d'hypercalcémie maligne une élévation du taux sérique de substances à activité parathormone (86).

D'ailleurs, l'ablation des parathyroïdes ne modifie pas l'hypercalcémie. A l'inverse, l'exérèse de la tumeur primitive peut entraîner une normalisation de la calcémie.

Il faut signaler encore que certaines hémopathies malignes peuvent s'accompagner d'ostéoses raréfiantes diffuses paranéoplasiques (lymphosarcome, maladie de HODGKIN, leucoses).

2°) L'OSTEOMALACIE :

L'ostéomalacie est une ostéopathie liée à l'insuffisance de minéralisation de la substance pré-osseuse élaborée par les ostéoblastes.

Elle est le plus souvent révélée par des DOULEURS OSSEUSES dont les caractères sont quelque peu particuliers, et qui sont habituellement la traduction de fissures osseuses sous-jacentes.

Ces douleurs, généralement vives, siègent surtout au niveau des ceintures et du thorax, les rachialgies étant le plus souvent au second plan de la scène clinique.

Les douleurs pelviennes sont de siège antérieur (dans l'aîne ou au niveau de la partie antéro-interne ou antérieure de la cuisse), ou plus rarement postérieur (partie haute ou basse de la fesse), pouvant irradier à la région sacrée ou lombo-sacrée, ou à la face postérieure de la cuisse. Elles sont aggravées par la station debout, la marche, la montée ou la descente des escaliers. Elles peuvent être la cause d'une impotence de marche, avec démarche précautionneuse, à petits pas, pieds collés au sol (démarche pseudo-myopathique), ou dandinante (démarche de canard), par limitation antalgique de la mobilité des hanches, souvent à l'origine d'erreurs diagnostiques avec une coxopathie.

Des douleurs thoraciques s'observent parfois. Elles sont antérieures, postérieures ou en ceinture. Elles sont accentuées par la toux, les éternuements, les mouvements respiratoires profonds.

Les douleurs scapulo-humérales s'accompagnent d'une limitation antalgique de la mobilité des épaules.

Des FRACTURES ou des DEFORMATIONS OSSEUSES peuvent être aussi parfois révélatrices de l'affection. En effet, il arrive qu'une inflexion osseuse se produise au siège de certaines fissures. Quand elle est brusque, elle peut se traduire par une symptomatologie fracturaire. En outre, il semble que les fractures vraies ne soient pas rares dans l'ostéomalacie.

Les déformations osseuses sont tardives et souvent peu visibles cliniquement, en dehors d'une cyphose ou d'une cypho-scoliose dorsale, ou d'un aplatissement latéral du thorax, avec parfois convexité antérieure du sternum.

Les signes osseux s'accompagnent fréquemment d'une ALTERATION DE L'ETAT GENERAL, avec amaigrissement souvent important, asthénie physique et psychique, pâleur et plus rarement signes de tétanie.

A noter que la pression sur les os du bassin ou les côtes réveille les douleurs.

RADIOLOGIQUEMENT, les caractères de la déminéralisation osseuse dans l'ostéomalacie l'opposent à l'ostéoporose. Cela est dû au fait que cette déminéralisation affecte l'os dans son ensemble, alors qu'elle prédomine essentiellement au niveau de l'os spongieux dans l'ostéoporose.

Le contour des os est beaucoup moins net que normalement, d'où l'aspect radiologique flou, sale, surtout sur les clichés du bassin et du rachis où la disparition plus ou moins complète de la trame donne aux vertèbres une opacité presque homogène, d'apparence tomographique.

La découverte d'une ou plusieurs STRIES DE LOOSER-MILKMAN permet d'affirmer le diagnostic. Celles-ci sont en effet pathognomoniques de l'ostéomalacie pour RYCKEWAERT (92) ou CHALMERS et coll. (24). On les rencontre au niveau :

- du bassin, sur le pubis et l'ischion où elles sont verticales ou légèrement obliques, ou à la partie postéro-interne des ailes iliaques où elles sont horizontales, prenant naissance au niveau de l'interligne sacro-iliaque.
- des fémurs, au niveau du bord inférieur du col fémoral, ou au niveau du bord interne de la diaphyse fémorale, au voisinage du petit trochanter.
- des côtes, dans la région axillaire ou près de la colonne vertébrale.
- des omoplates, au niveau du bord externe de l'os.

Elles apparaissent comme des zones radio-transparentes rectilignes ou sinueuses, d'une largeur habituelle de 2 à 3 mm, perpendiculaires à l'axe mécanique des os. Les bords sont généralement flous, doublés d'une bande radio-opaque souvent mieux visible que le trait fissuraire lui-même. Elle commence au bord de l'os, à la partie périphérique de la corticale, sous la forme d'une encoche de taille variable, et s'étend ensuite. La partie initiale de la fissure est la plus large et la mieux visible. Elle s'effile ensuite, disparaissant ou non avant d'avoir gagné le bord osseux opposé.

Il existe souvent une périostose ostéophytique aux extrémités de la fissure. Un déplacement des fragments est fréquent, parfois important dans certaines localisations, donnant alors une image radiologique proche de celle d'une fracture.

Enfin, des déformations osseuses sont souvent radiologiquement constatées dans l'ostéomalacie. Elles siègent à la colonne vertébrale (cyphose ou cypho-scoliose dorsale), au bassin (déformation du détroit supérieur par protrusion acétabulaire), aux fémurs (coxa vara en rapport avec l'inflexion des cols fémoraux fissurés), au thorax (aplatissement latéral de la partie moyenne avec aspect en cloche).

Par contre, les tassements vertébraux, si courants dans l'ostéoporose, sont ici moins fréquents ou, en tous cas, ne s'observent qu'à un stade tardif.

Par ailleurs, les véritables fractures ne sont pas rares. Une fracture en "bois vert" chez l'adulte serait pratiquement synonyme d'ostéomalacie (24).

Le syndrome radio-clinique que nous venons de décrire est commun aux deux principaux types d'ostéomalacies que sont, d'une part, les OSTEOMALACIES D'APPORT (41), et d'autre part, les OSTEOMALACIES DITES D'ELIMINATION, ou OSTEOMALACIES VITAMINO-RESISTANTES (29).

L'OSTEOMALACIE D'APPORT est consécutive à une CARENCE EN VITAMINE D. En ce qui concerne son mécanisme, plusieurs conceptions s'opposent :

- pour ALBRIGHT et REIFENSTEIN, une carence en vitamine D a pour conséquence une diminution de l'absorption intestinale du calcium, et donc une hypocalcémie, d'où une sécrétion accrue de parathormone qui tend à normaliser la calcémie, mais qui s'oppose à la réabsorption tubulaire du phosphore. La fuite rénale du phosphore a pour conséquence une hypophosphorémie, aggravée par la diminution de l'absorption intestinale du phosphore, d'où une baisse du produit $CA \times P$, normalement supérieur à 3000. Cette baisse entraînerait la déminéralisation osseuse.

Il faut remarquer d'ailleurs qu'aux stades précoces d'une carence vitaminique D, les altérations osseuses ressemblent à celles que l'on observe dans l'hyperparathyroïdisme. Puis, tandis que la carence en phosphore s'installe, les effets de la parathormone s'atténuent progressivement, et ceci pour deux raisons : l'action de la parathormone au niveau du squelette requiert la présence de 1,25 dihydroxycholécalférol. C'est la parathormone qui règle la synthèse rénale de ce métabolite à partir du 25 hydroxycholécalférol, lui-même formé au niveau du foie à partir du cholécalférol dont l'absorption intestinale est entravée dans les ostéomalacies d'apport.

- pour STANBURY (110), c'est L'HYPOPHOSPHATEMIE qui serait le facteur principal, régulièrement à l'origine d'une ostéomalacie (la carence calcique ne menant qu'à l'ostéoporose).

Expérimentalement, un animal carencé en vitamine D à qui l'on fournit un régime riche en calcium. ferait une ostéomalacie avec hypophosphorémie.

Le produit CA x P serait un mauvais témoin dont la signification n'apparaît plus très claire.

- FROST a abordé le problème sous un angle différent. Pour lui, le TISSU OSTEOIDE DE L'OSTEOMALACIE NE SERAIT PAS IDENTIQUE A LA SUBSTANCE PRE-OSSEUSE NORMALE.

L'ostéoblaste aurait son activité de protéosynthèse déprimée. On a montré que s'il édifiait de considérables quantités de substance ostéοide, sa production s'effectuait en fait à une très faible puissance.

C'EST LA CARENCE EN PHOSPHORE, CONSECUTIVE A LA CARENCE VITAMINIQUE D, QUI RALENTIRAIT L'ACTIVITE DES OSTEOLASTES.

En outre, la vitesse de calcification de la substance pré-osseuse, qui normalement n'excède pas 10 jours, est extrêmement ralentie (30 à 50 fois la normale).

Ceci serait du à la production par les ostéoblastes d'une substance pré-osseuse non ou difficilement minéralisable, conséquence de l'absence de vitamine D.

LES OSTEOMALACIES D'ELIMINATION sont rares (elles représentent environ 10 % des ostéomalacies), et se distinguent des ostéomalacies d'apport par leur résistance aux doses habituelles de vitamine D.

Elles seraient le plus souvent consécutives à une FUITE RENALE DE PHOSPHORE A L'ORIGINE D'UNE CARENCE EN PHOSPHORE.

Il se pourrait que le trouble de minéralisation de la substance pré-osseuse soit la conséquence, non pas d'une carence en cholécalciférol (comme dans l'ostéomalacie d'apport) ou en 25 hydroxycholécalciférol, mais la conséquence d'une carence en 1,25 dihydroxycholécalciférol, du fait d'un TROUBLE DE LA SYNTHÈSE RENALE DE CE METABOLITE ACTIF DE LA VITAMINE D.

HISTOLOGIQUEMENT, les altérations osseuses constatées sur les coupes d'os prélevé par ponction-biopsie de la crête iliaque sont identiques, quel que soit le type d'ostéomalacie considéré. On observe :

- une HYPEROSTEOIDOSE généralisée, qui constitue l'anomalie histologique caractéristique de cette affection.

Les bordures ostéoides apparaissent plus larges et plus nombreuses que normalement.

- du fait de l'augmentation considérable du volume du tissu non minéralisé, LE VOLUME OSSEUX TOTAL N'EST PAS DIMINUE. Il est même souvent augmenté.

- les FRONTS DE CALCIFICATION diminuent, et peuvent même disparaître.

Au contraire, LE SYNDROME BIOLOGIQUE observé dans les ostéomalacies d'apport et dans les ostéomalacies d'élimination est parfois différent.

DANS L'OSTEOMALACIE D'APPORT, il existe une hypocalcémie habituellement modérée, une hypocalciurie inférieure à 80 mg/24h, une hypophosphorémie, une phosphaturie le plus souvent normale, une clearance du phosphore à la limite supérieure de la normale. La phosphatasémie est presque toujours modérément élevée, ainsi que l'hydroxyprolinurie.

L'épreuve d'hypercalciurie provoquée met en évidence une rétention excessive du calcium perfusé. Après administration de calciférol, la calciurie ne varie pas.

Le bilan calcique est presque toujours négatif. L'absorption intestinale du calcium est diminuée. Le pool calcique est très élevé, pouvant atteindre 16 à 20 g. Le turn-over est diminué. L'accrétion cinétique est en général augmentée. La résorption cinétique peut aussi être augmentée.

DANS L'OSTEOMALACIE D'ELIMINATION, la calcémie est habituellement normale. La calciurie est également normale ou même augmentée. Surtout, il existe une hypophosphorémie très marquée, souvent inférieure à 20 mg/l, accompagnée d'une forte hyperphosphaturie.

LES CAUSES DE L'OSTEOMALACIE sont très nombreuses, mais certaines d'entre elles sont exceptionnelles.

a) LA CARENCE EN VITAMINE D EST A L'ORIGINE DES OSTEOMALACIES D'APPORT.

- LA CARENCE D'APPORT ne s'observe chez l'adulte que dans des circonstances particulières. Elle serait assez courante au MOYEN-ORIENT, aux INDES, en AFRIQUE DU NORD.

En EUROPE, elle ne s'observe pratiquement que chez les vieillards confinés à la chambre et sous-alimentés.

- LA CARENCE PAR DEFAUT D'ABSORPTION INTESTINALE DE LA VITAMINE D est de loin la cause la plus fréquente. Ce défaut d'absorption est lié à la digestion défectueuse des graisses, qu'exteriorise la stéatorrhée. Il faut distinguer les MALDIGESTIONS pouvant être liées à une affection gastrique, hépato-biliaire ou pancréatique, et les MALABSORPTIONS INTESTINALES DES GRAISSES.

1) LES MALDIGESTIONS :

-Une GASTRECTOMIE type POLYA ou FINSTERER, avec exclusion de l'anse duodénale, peut être responsable 5 à 10 ans après d'une déminéralisation osseuse diffuse.

Dans l'ostéomalacie, la malabsorption calcique est associée à une hypophosphorémie avec phosphaturie normale. Les phosphatases alcalines sont élevées.

La remise de l'anse duodénale dans le circuit entraîne une amélioration.

- les ICTERES PAR RETENTION peuvent, rarement, être à l'origine d'une ostéomalacie qui s'explique par le déficit en sels biliaires.

- Il en est de même des CIRRHOSES (peut-être par l'intermédiaire d'un trouble de la synthèse hépatique du 25 hydroxycholécalférol) qui cependant sont plus souvent à l'origine d'une ostéoporose.

- Au cours des INSUFFISANCES PANCREATIQUES EXTERNES, l'absence de lipase pancréatique entraîne un trouble de la digestion des graisses, pouvant induire une ostéomalacie.

2) LES MALABSORPTIONS INTESTINALES :

Au cours des malabsorptions intestinales, la carence vitaminique D, à l'origine de l'ostéomalacie, fait partie d'un SYNDROME POLYCARENTIEL se traduisant cliniquement par une atteinte de l'état général avec amaigrissement, asthénie et anoréxie, des oedèmes liés à une hypoprotéïnémie par malabsorption des acides aminés, une anémie par carence en vitamine B 12, en acide folique ou en fer, des altérations des téguments et des muqueuses, une tendance hémorragique secondaire à une hypoprothrombinémie par carence en vitamine K.

Tous ces troubles sont diversement associés, rendant protéiforme le syndrome carentiel dont l'évolution peut-être sévère, pouvant aboutir à une cachéxie mortelle.

A ce syndrome carentiel s'associe un SYNDROME INTESTINAL se traduisant par une diarrhée avec stéatorrhée. Les selles sont abondantes, pâteuses, mousseuses et surtout graisseuses.

Cependant, ces troubles intestinaux sont inconstants. C'est pourquoi, EN PRESENCE D'UNE DEMINERALISATION DIFFUSE DU SQUELETTE, UNE ENQUETE DIGESTIVE APPROFONDIE S'IMPOSE, en ayant recours si nécessaire à des examens spécialisés permettant d'étudier l'absorption intestinale des lipides (exploration isotopique par la trioléine marquée), des glucides (hyperglycémie provoquée par voie orale, test au xylose) des acides aminés, de la vitamine B 12 (test de SCHILLING), de l'acide folique, du fer, de l'eau.

Les résultats de ces diverses explorations sont plus ou moins anormaux. En tous cas, l'étude de l'absorption de la vitamine D 3 tritiée Confirme la malabsorption de cette vitamine.

La radiographie du grêle met en évidence un aspect de "grêle fonctionnel".

LA BIOPSIE JEJUNALE rend possible une étude histologique de la muqueuse intestinale, qui seule permet d'affirmer le diagnostic.

Les malabsorptions d'origine intestinale sont primitives ou secondaires à des affections du grêle.

LES MALABSORPTIONS PRIMITIVES OU IDIOPATHIQUES se rencontrent dans la MALADIE COELIAQUE DE L'ADULTE, due en général à une intolérance à la gliadine du gluten.

Histologiquement, il existe au cours de cette affection une atrophie de la muqueuse intestinale avec :

- disparition de l'architecture villositaire.
- altération des cellules épithéliales avec, en particulier, disparition des bordures en brosse.
- prolifération anormale des cellules à mucus
- infiltration discrète du chorion par des cellules diverses : histiocytes, lymphocytes, plasmocytes et parfois polynucléaires.

Les troubles s'améliorent le plus souvent avec le régime sans gluten. Cependant, dans 10 à 20 % des cas, ils paraissent rebelles à ce régime restrictif.

LES MALABSORPTIONS SECONDAIRES répondent :

- à des causes chirurgicales (résection étendue du grêle, syndrome de l'anse borgne).
- à des infections ou à des parasitoses du grêle, dont le diagnostic est fait par le tubage duodénal protégé.

Ce sont les jéjunites ou iléites infectieuses, la tuberculose intestinale une diverticulose infectée, la maladie de Whipple, la sprue tropicale, la lambliaose.

- à des entéropathies diverses : iléite de Crohn, amylose intestinale, sclérodermie, carcinoïde du grêle, entéropathie exsudative de GORDON, agammaglobulinémie, entéropathies de la néomycine, des antimétabolites, de la radiothérapie abdominale.

- à des affections des voies lymphatiques du grêle : lympho et réticulo-sarcome, maladie de HODGKIN, sarcoidose, lymphangiectasie.

b) LA CARENCE EN PHOSPHORE EST A L'ORIGINE DES OSTEOMALACIES VITAMINO-RESISTANTES.

Le mécanisme de cette hypophosphorémie est variable. Le plus souvent, il s'agit d'un défaut de réabsorption tubulaire des phosphates. Il en est ainsi dans le diabète phosphoré isolé, dans le diabète phospho-glucidique, dans le diabète phospho-gluco-aminé ou syndrome de DE TONI-DEBRE-FANCONI.

Ce dernier peut être essentiel, sporadique ou familial, ou secondaire à une intoxication par certains métaux lourds (plomb, mercure) ou par une cyclophosphamide.

L'ACIDOSE TUBULAIRE CHRONIQUE IDIOPATHIQUE est une affection rare, observée parfois chez l'adulte, et touchant principalement la femme. Outre l'ostéomalacie, elle se traduit souvent par une néphrocalcinose et une lithiase rénale. Le syndrome biologique est riche : acidose hyperchlorémique, hypokaliémie et hyperkaliurie, hypercalciurie avec calcémie normale, et enfin hypophosphatémie.

Celle-ci est due parfois à une malabsorption intestinale du phosphore secondaire à l'ABSORPTION PROLONGEE D'HYDROXYDE D'ALUMINE qui se comporte dans le tube digestif comme un chélateur des phosphates.

On peut citer encore l'HYPOPHOSPHATEMIE FAMILIALE liée au chromosome X;

Rappelons enfin que l'ostéomalacie est un des éléments de l'OSTEODYSTROPHIE RENALE.

B. LES OSTEOPOROSSES SECONDAIRES :

Elles appartiennent à quatre groupes principaux : ostéoporoses endocriniennes, digestives, génétiques, et ostéoporoses d'origines diverses.

1°) ENDOCRINOPATHIES :

a) HYPERCORTICISME : C'est ALBRIGHT qui, en 1942, reconnut comme une forme d'ostéoporose, la tendance à la fracture spontanée des os rapportée par CUSHING en 1932 lorsqu'il décrivit le syndrome qui porte son nom.

Beaucoup plus fréquente depuis le large usage des corticoides en thérapeutique est l'ostéoporose consécutive à ce type de traitement, décrite pour la première fois en 1960.

Dans le syndrome de CUSHING, une ostéoporose radiologique surviendrait dans au moins 40 % des cas, avec des tassements vertébraux dans 16 % des cas.

Au cours d'une corticothérapie, la survenue d'une ostéoporose dépend de la nature du corticoïde utilisé, de la durée du traitement, des doses initiales et de la dose d'entretien, et de nombreux autres facteurs encore mal connus.

L'ostéoporose cortisonique se traduit CLINIQUEMENT par des douleurs souvent intenses, diffuses mais à prédominance dorso-lombaire.

RADIOLOGIQUEMENT, l'hypertransparence osseuse vertébro-pelvienne, accompagnée souvent de plusieurs tassements vertébraux, affecte également le crâne. L'ostéoporose de la selle turcique, en particulier de la lame quadrilatère, est susceptible de rendre peu apparentes les clinoides, faisant croire à tort à l'agrandissement de la selle.

BIOLOGIQUEMENT, la calcémie est normale, la phosphorémie est souvent normale, mais tend parfois à diminuer (35). La calciurie est variable. Parfois normale, voire basse, elle est souvent élevée. La phosphaturie est normale ou élevée. Les phosphatases alcalines sont souvent élevées.

Le bilan calcique est négatif. L'exploration isotopique du métabolisme calcique met en évidence une diminution de l'absorption intestinale du calcium. L'accrétion semble également être diminuée.

L'ETUDE HISTOLOGIQUE QUANTITATIVE (35) met en évidence une diminution du volume absolu osseux. La résorption osseuse est accrue, et la formation osseuse tend souvent à diminuer.

L'ostéoporose de la maladie de CUSHING est facilement rattachée à sa cause lorsque s'associent les signes classiques de cette affection : obésité facio-tronculaire, faciés érythrosique, vergetures, hypertension, diabète.

Cependant, dans certains cas, LE TABLEAU CLINIQUE PEUT SE REDUIRE INITIALEMENT A UNE DEMINERALISATION OSSEUSE DOULOUREUSE. Dans ce cas, ce sont les dosages hormonaux qui permettent le diagnostic.

La physiopathologie de l'ostéoporose cortisonique semble maintenant bien connue.

La cortisone bloque l'absorption intestinale du calcium et diminue la réabsorption tubulaire du calcium. Il en découle une tendance à l'hypocalcémie à l'origine d'une réaction parathyroïdienne de réajustement expliquant la diminution de la réabsorption tubulaire des phosphates.

En outre, la cortisone inhibe la transformation des ostéoclastes en ostéoblastes et diminue l'activité de ces derniers.

Elle agit donc en synergie avec la parathormone pour augmenter la résorption osseuse, tandis que la formation osseuse diminue.

Si les doses de cortisone sont faibles, l'effet de la parathormone sur l'activation des cellules souches n'est pas bloqué, d'où une augmentation du nombre des ostéoclastes, suivie secondairement d'une augmentation du nombre des ostéoblastes tendant à normaliser la formation osseuse.

Si les doses de cortisone sont élevées, elle inhibe en outre cet effet de la parathormone sur les cellules souches. Il s'en suit une diminution du nombre des ostéoclastes, d'où une perte moins rapide de la masse osseuse.

Fait important, il semble d'après GALLAGHER et coll. (35), que la MALABSORPTION CALCIQUE SOIT REVERSIBLE SOUS VITAMINOTHERAPIE D ADMINISTREE A DOSES IMPORTANTES. Ce serait donc là la mesure préventive la plus prometteuse à ce jour pour éviter l'ostéoporose cortisonique, écueil majeur de la corticothérapie.

b) HYPERTHYROIDIE : L'atteinte osseuse au cours de l'hyperthyroïdie est connue depuis presque un siècle. Elle paraît avoir été observée pour la première fois par VON RECKLINGHAUSEN en 1891.

Cette "ostéose thyroïdienne" est une ostéoporose (34). Elle s'observe surtout chez la femme, habituellement après des années d'évolution de la thyroïdose. De ce fait, elle est devenue rare depuis que l'on traite précocement les hyperthyroïdies.

Cliniquement, c'est une ostéoporose très douloureuse, les rachialgies s'accompagnant parfois de douleurs des membres. Des fractures peuvent aussi être révélatrices. Cependant, l'ostéose thyroïdienne peut également être cliniquement latente.

Dans ce cas, c'est l'aspect radiologique du squelette, dont les anomalies précèdent souvent les signes cliniques, qui permet de découvrir l'affection. Au début, cet aspect est celui d'une ostéoporose banale, avec accentuation généralisée de la transparence osseuse à prédominance vertébro-pelvienne et tassements vertébraux. Ultérieurement, si l'hyperthyroïdie n'est pas traitée, la déminéralisation osseuse s'étend aux membres et au crâne, et prend un aspect multigéodique rappelant l'aspect de l'hyperparathyroïdisme.

Du point de vue biologique (107 - 51), la calcémie est le plus souvent normale (93). Cependant, BAXTER, sur 302 cas, a pu mettre en évidence une tendance à l'hypercalcémie par rapport aux témoins (6). La phosphorémie est également souvent supérieure aux valeurs normales (1). La calciurie est élevée.

Cette élévation est fonction du degré de l'hyperthyroïdie et existe même en l'absence de lésions radiologiquement visibles (42). La phosphaturie est également élevée. Les phosphatases alcalines sont normales ou élevées. L'hydroxyprolinurie est élevée.

Le bilan calcique est négatif. Cette négativité semble due à un trouble de l'absorption intestinale du calcium (104). Cette malabsorption calcique ne semble pas en rapport avec un déficit en vitamine D. Les recherches semblent plutôt devoir porter sur les anomalies de transfert du calcium dans la muqueuse intestinale.

L'exploration isotopique du métabolisme calcique met en évidence une hyperactivité osseuse avec augmentation du pool calcique, du turn-over, de l'accrétion et de la résorption cinétiques.

L'étude histologique de l'os montre, outre l'ostéopénie, une exagération importante de la résorption ostéoclastique. Il peut s'y associer des bordures ostéoides le long des travées osseuses.

Du point de vue pathogénique, il semble bien établi que l'hypersécrétion de thyroxine exalte de façon privilégiée la résorption osseuse (78), d'où une libération accrue de calcium et de phosphore à partir de l'os. L'hypercalcémie est le plus souvent masquée par l'hypercalciurie et par la diminution de l'absorption intestinale du calcium.

Il ne semble pas exister de modifications de la sécrétion de calcitonine dont le taux sanguin est normal (34).

c) ACROMEGALIE :

L'acromégalie est un syndrome d'hyperfonctionnement hypophysaire de l'adulte, secondaire le plus souvent à un adénome éosinophile entraînant une sécrétion exagérée d'hormone somatotrope.

L'ostéoporose est une manifestation tardive de l'acromégalie, et voisine curieusement avec les proliférations osseuses de la maladie. Elle touche les os longs, les extrémités des membres, où les phalangettes sont décalcifiées, le rachis où elle intéresse la région dorso-lombaire, et plus rarement le bassin.

Elle n'est pas douloureuse.

La calcémie est normale ou un peu augmentée. La phosphorémie est augmentée. La calciurie est le plus souvent importante, alors que la phosphaturie est à peine élevée.

Le taux des phosphatases alcalines est normal ou discrètement élevé.

L'exploration cinétique par le calcium 45 plaiderait en faveur du déséquilibre entre une ostéolyse accrue et une accrétion normale.

Les rares biopsies osseuses pratiquées dans l'ostéoporose acromégallique mettaient en évidence une simple ostéopénie.

La pathogénie est encore mal connue. Il existe au cours de l'acromégalie une accélération harmonieuse du remaniement osseux. Dans certains cas, le catabolisme l'emporte et se produit alors l'ostéoporose acromégallique dont le déterminisme exact est difficile à préciser.

Il est possible qu'il s'agisse d'une perte exagérée de calcium fécal endogène. Il pourrait y avoir chez les acromégalliques une diminution de l'absorption intestinale du calcium.

Certains auteurs, dont FRASER et HARRISON font jouer le rôle principal au déficit calcique qui résulte de ces anomalies.

d) INSUFFISANCES GENITALES :

Chez la femme, le syndrome de TURNER s'accompagne une fois sur 2 d'une ostéoporose du bassin, du rachis, des carpes, des tarses.

Cette ostéoporose a été attribuée à l'insuffisance ovarienne consécutive à l'agénésie ovarienne. Nous verrons ultérieurement que les oestrogènes inhibent l'ostéolyse par action sur la parathormone.

Chez l'homme, à côté de l'ostéoporose sénile ou pré-sénile liée à l'andropause, l'ostéoporose des eunuques apparaît exceptionnelle.

2°) LES OSTEOPOROSSES DIGESTIVES :

TOUTES LES AFFECTIONS DIGESTIVES POUVANT DETERMINER UNE OSTEOMALACIE PAR CARENCE EN VITAMINE D PEUVENT EGALEMENT, DANS CERTAINS CAS, CONDUIRE A L'OSTEOPOROSE LORSQUE LA CARENCE CALCIQUE EST ISOLEE.

GARNER et BALL, étudiant par biopsies de la crête iliaque l'os de sujets atteints de malabsorption calcique, retrouvent sur 28 biopsies un aspect ostéomalacique et sur 7 un aspect d'ostéoporose (36).

Le syndrome biologique des ostéoporoses digestives est assez particulier (15). Il existe souvent une discrète hypocalcémie. La phosphorémie est normale. La calciurie est basse. La phosphaturie n'est jamais augmentée. Les phosphatases alcalines sont normales. Les épreuves dynamiques (perfusion calcique, test au calciférol) sont en faveur de l'ostéoporose.

Le bilan calcique et l'exploration isotopique confirment le défaut d'absorption intestinale du calcium. Par contre, l'absorption de la vitamine D3 tritiée est normale.

La malabsorption calcique et la tendance à l'hypocalcémie qui en découle, pourraient, selon BORDIER (15), déterminer une hyperactivité parathyroïdienne de rajustement.

Dans les malabsorptions intestinales, le défaut d'absorption calcique peut s'expliquer par les altérations de la cellule intestinale malade qui a perdu ses propriétés enzymatiques et son mécanisme d'absorption calcique. Il faut noter que, à côté des cas bien tranchés, apparaissent de plus en plus nombreuses les formes mixtes, OSTEOPOROMALACIQUES, au cours desquelles la biopsie osseuse montre la coexistence sur le même os, en proportion variable, d'une atrophie osseuse et de bandes de tissu ostéoïde.

3°) LES OSTEOPOROSES GENETIQUES :

Il s'agit essentiellement de la MALADIE DE LOBSTEIN OU OSTEOPSATHYROSE, forme tardive de l'ostéogénèse imparfaite, ostéopathie génotypique rare, héréditaire et familiale, individualisée pour la première fois par le strasbourgeois LOBSTEIN en 1833.

Une enquête génétique effectuée par RYCKEWAERT et C.LANHAM (95), portant sur 12 malades appartenant à 9 familles différentes, était en faveur d'une transmission dominante.

LA MALADIE DE LOBSTEIN, DANS SES FORMES FRUSTES, PEUT PRENDRE LE MASQUE D'UNE OSTEOPOROSE VERTEBRALE AVEC TASSEMENTS VERTEBRAUX TOUT A FAIT SEMBLABLE A CELLE QUE REALISE L'OSTEOPOROSE IDIOPATHIQUE DU SUJET JEUNE.

L'ostéogénèse imparfaite peut alors être reconnue sur les arguments suivants :

a) Elle est SOUVENT FAMILIALE. Cependant, l'enquête génétique peut être négative ou impossible à réaliser.

b) LA FRAGILITE OSSEUSE QU'ELLE PROVOQUE SE MANIFESTE SOUVENT DES L'ENFANCE OU L'ADOLESCENCE (le plus souvent entre 5 et 15 ans) par des fractures multiples des os des membres qui révèlent habituellement l'affection.

Les fractures deviennent ensuite plus rares, mais les adultes n'en sont pas exempts.

Le nombre des fractures est variable, justifiant parfois l'appellation "d'hommes de verre" de APERT. Elles affectent surtout les os longs des membres, mais atteignent parfois exclusivement les côtes.

Les tassements vertébraux sont d'autant plus fréquents que le sujet est plus âgé. Il faut remarquer que tous les malades étudiés par RYCKEWAERT et LANHAM (95), et ayant des tassements vertébraux, étaient de sexe féminin.

Les fractures sont le plus souvent consécutives à des traumatismes minimes. Ce sont souvent des fractures avec peu de déplacements, voire des fractures sous-périostées.

Il est à noter enfin que 20 % environ des sujets porteurs de la tare génique en cause dans la maladie de LOBSTEIN n'ont apparemment pas de fragilité osseuse.

c) L'hypertransparence radiologique osseuse, si elle affecte aussi le rachis, est surtout importante au NIVEAU DES OS LONGS DES MEMBRES, qui sont généralement graciles.

Certaines métaphyses sont assez souvent traversées de façon plus ou moins symétrique par des lignes opaques transversales complètes ou incomplètes.

Certaines ANOMALIES RADIOLOGIQUES DU CRANE, en particulier une augmentation du diamètre bi-temporal contrastant souvent avec l'étroitesse de la mandibule, ont été retrouvées 8 fois sur 11 malades étudiés par RYCKEWAERT et C.LANHAM.

Des déformations osseuses sont également parfois visibles (incurvations anormales - hypertrophie métaphysaire).

Cependant, toutes ces particularités radiologiques peuvent manquer ou passer inaperçues.

d) Les malades présentent souvent une COLORATION BLEUE DES SCLEROTIQUES et c'est ce signe qui, dans la plupart des cas, permet de reconnaître la maladie.

Cependant, cette coloration bleue est parfois discrète, et peut même manquer dans certains cas dont l'appartenance à la maladie de LOBSTEIN a été démontrée par l'existence de formes plus complètes avec sclérotiques bleues dans la lignée.

Il existe assez souvent une HYPOACOUSIE dans l'ostéogénèse imparfaite, dont l'association à la fragilité osseuse et à la coloration bleue des sclérotiques constitue la triade de VAN DER HOEVE, retrouvée 7 fois sur 12 par RYCKEWAERT et C.LANHAM (95).

Peuvent être encore notés :

- une hyperlaxité ligamentaire et musculaire
- une dentition défectueuse
- une petite taille, avec aspect maigre et chétif des malades
- certaines déformations osseuses, parfois visibles à l'oeil nu (incurvations des os des membres, cyphose ou cypho-scoliose, crâne à rebord, surtout, aplati de haut en bas, allongé d'avant en arrière, et surtout élargi transversalement).

e) SUR LE PLAN BIOLOGIQUE, le bilan statique est normal. Les épreuves dynamiques sont en faveur d'une ostéoporose. Le bilan calcique est à peu près équilibré.

f) L'ASPECT HISTOLOGIQUE DE L'OS prélevé par biopsie de la crête iliaque est celui d'une ostéoporose.

4°) LES OSTEOPOROSSES D'ORIGINES DIVERSES :

a) HEMOCHROMATOSE : elle peut être à l'origine d'une ostéoporose cliniquement latente, radiologiquement discrète, pouvant être dépistée chez les hémochromatosiques par la recherche d'une hypercalciurie souvent intermittente.

Parfois, l'ostéopathie déminéralisante de l'hémochromatose comprend un coefficient ostéomalacique associé plus ou moins important

A son origine, on a incriminé l'insuffisance gonadique fréquente dans cette affection.

Un défaut de l'absorption intestinale du calcium joue peut-être également un rôle.

b) DIABETE :

La fréquence de l'ostéoporose chez le diabétique atteindrait 20 %. Elle semble en rapport avec la carence calcique, par défaut d'absorption intestinale du calcium et aussi par hypercalciurie, qui accompagne le diabète avec acido-cétose (et selon certains auteurs, le diabète sans acido-cétose)

Elle atteint surtout le rachis dorsal, les pieds, le crâne

c) IMMOBILISATION PROLONGEE :

Le squelette des malades longtemps alités, privé des incitations mécaniques musculo-tendineuses indispensables à une activité normale des cellules osseuses, se déminéralise très rapidement. (ce phénomène s'observe également au cours des séjours prolongés en apesanteur)

Cette ostéoporose n'a jamais d'expression clinique, en dehors parfois de fractures. Radiologiquement, elle commence et prédomine aux membres Elle n'atteint le rachis que tardivement, et respecte le crâne

Au début, la calciurie est très forte (d'où la fréquence des crises de coliques néphrétiques). Les bilans calciques sont alors négatifs L'exploration isotopique à ce stade met en évidence une augmentation de l'accrétion et de l'ostéolyse, qui prédomine sur l'accrétion

Après quelques mois, la calciurie revient à la normale Le bilan calcique redevient équilibré ou positif L'exploration isotopique montre alors une diminution de l'accrétion et de l'ostéolyse, laissant la prévalence à l'accrétion.

Tout au long de l'évolution, l'absorption intestinale du calcium est basse.

d) AFFECTIONS RENALES :

L'ostéoporose est un des éléments de l'OSTEODYSTROPHIE RENALE consécutive à une insuffisance rénale globale.

Une déminéralisation osseuse peut également survenir au cours du SYNDROME NEPHROTIQUE. Il s'agit rarement d'une ostéoporose pure Une note malacique existe le plus souvent, exclusive ou prépondérante

e) HEPARINOTHERAPIE : (56)

Prolongée plus de 6 mois, à dose quotidienne de 150 à 200 mg, l'héparinothérapie peut être la cause d'une ostéoporose qui se révèle par des dorsalgies et des fractures parfois répétées.

Cette ostéoporose guérit si la dose d'héparine est réduite à 100 mg par jour, ou si elle est remplacée par une antivitamine K.

L'action de l'héparine sur les os est discutée : on pense qu'elle potentialise l'action de la parathormone, et qu'elle facilite la libération d'enzymes lysosomiaux protéolytiques.

f) MASTOCYTOSE :

L'ostéoporose mastocytaire, exceptionnelle, doit être rapprochée de l'ostéoporose héparinique (211 -102).

L'augmentation du nombre des mastocytes dans un tissu, connue en pathologie par ses aspects cutanés et notamment l'urticaire pigmentaire, peut toucher aussi le squelette au sein duquel elle détermine des lésions variées, condensantes, raréfiantes, ou mixtes.

Il est très rare que la mastocytose ne se traduise que par des lésions osseuses simulant une ostéoporose.

Dans ce cas, le tableau clinique et biologique est celui de l'ostéoporose idiopathique de l'adulte jeune.

Seule la ponction-biopsie osseuse permet le diagnostic, en mettant en évidence l'invasion mastocytaire de l'os.

g) Une ostéoporose a encore été signalée dans diverses affections telles que :

- L'avitaminose C
- Les glycogénoses hépatiques
- La progéria et le syndrome de WERNER
- L'homocystinurie
- La neuro-fibromatose de RECKLINGHAUSEN.

T R O I S I E M E P A R T I E

PHYSIOPATHOLOGIE ET TRAITEMENT DE

L'OSTEOPOROSE IDIOPATHIQUE DE

L'ADULTE JEUNE

CHAPITRE I

PHYSIOPATHOLOGIE

DE L'OSTEOPOROSE IDIOPATHIQUE

DE L'ADULTE JEUNE

Tout le monde est d'accord sur le fait que l'os normal devient ostéoporotique parce que, pendant un certain temps, les PROCESSUS DE CATABOLISME OSSEUX PREDOMINENT SUR LES PROCESSUS DE CONSTRUCTION OSSEUSE.

Cette constatation ne préjuge en rien des variations du catabolisme et de l'anabolisme osseux par rapport à la normale.

On peut ainsi imaginer les combinaisons suivantes : anabolisme normal et catabolisme augmenté, anabolisme diminué et catabolisme normal, augmenté ou même moins fortement diminué que l'anabolisme.

Etudier la physiopathologie de l'ostéoporose idiopathique de l'adulte jeune revient à déterminer parmi ces différentes combinaisons celle qui permet de comprendre la symptomatologie clinique, radiologique et surtout biologique et histologique de cette affection.

Celle-ci fut d'abord considérée comme étant la conséquence d'une HYPEROSTEOLYSE, l'anabolisme osseux étant normal ou même discrètement augmenté. Cette conception fut longtemps admise par la majorité des auteurs, jusqu'à ce que la mise au point de nouvelles méthodes histologiques de mesure du renouvellement du tissu osseux permit de se rendre compte que cette forme particulière d'ostéoporose était due, en fait, à une DIMINUTION DE LA FORMATION OSSEUSE, la résorption étant le plus souvent normale.

A des conceptions aussi opposées de la physiopathologie de l'ostéoporose idiopathique de l'adulte jeune correspondent des hypothèses tout aussi contradictoires en ce qui concerne sa pathogénie. On pensa tout d'abord que le mécanisme responsable était UNE FUITE URINAIRE DE CALCIUM. L'ostéoporose idiopathique de l'adulte jeune fut alors rapprochée de l'hypercalciurie idiopathique.

Bien au contraire, l'hypothèse la plus récente fait de cette affection la conséquence d'une FUITE RENALE DE PHOSPHORE.

A. OSTEOPOROSE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE JEUNE ET HYPERCALCIURIE IDIOPATHIQUE.

HIOCO, MIRAVET, BORDIER, (46) et DE SEZE (99) en 1964, puis DE SEZE et HIOCO en 1971 (101), conclurent à l'existence d'une hyperostéolyse dans l'ostéoporose idiopathique de l'adulte jeune.

Cette conclusion reposait sur les arguments suivants :

- l'étude isotopique du métabolisme calcique avait d'abord permis de constater, dès 1964, que la résorption cinétique était toujours supérieure à l'accrétion cinétique (46 - 99). Puis, en 1971, DE SEZE et HIOCO constatèrent que LA RESORPTION CINETIQUE ETAIT FORTEMENT ACCRUE, tandis que L'ACCRETION CINETIQUE ETAIT NORMALE OU AUGMENTEE (101).

- Les premières études histologiques quantitatives pratiquées chez l'ostéoporotique jeune semblaient mettre en évidence une AUGMENTATION DES SURFACES DE RESORPTION OSTEOCLASTIQUE, alors que LA SURFACE OSTEOIDE ETAIT NORMALE OU AUGMENTEE. On notait en outre l'existence d'une hyperostéolyse ostéocytaire.

L'ostéoporose idiopathique de l'adulte jeune apparaissait donc comme une forme d'ostéoporose caractérisée par une destruction osseuse nettement augmentée et prédominante sur une formation osseuse normale ou même augmentée.

Pour ces auteurs, les pertes rénales excessives de calcium, lorsqu'elles n'étaient pas compensées par une augmentation de l'absorption intestinale de cet élément, étaient à l'origine de la négativité du bilan calcique.

Une étude comparative entre un groupe de malades présentant une OSTÉOPOROSE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE JEUNE et un groupe de malades atteints d'HYPERCALCIURIE IDIOPATHIQUE OU DIABETE CALCIQUE, avait permis de constater que ces deux affections présentaient de NOMBREUSES RESSEMBLANCES (47) :

- DU POINT DE VUE CLINIQUE, le diabète calcique se manifeste essentiellement chez l'homme jeune et s'accompagne d'une asthénie intense, de lombalgies, de troubles neuro-végétatifs et fréquemment d'une lithiase rénale (66).

Tous ces troubles s'observent aussi dans l'ostéoporose idiopathique de l'adulte jeune.

- DU POINT DE VUE BIOLOGIQUE, il existe également de nombreux points communs (88). En effet, dans le diabète calcique, la calcémie est normale. L'hypophosphatémie y est aussi fréquente que dans l'ostéoporose idiopathique, et s'accompagne d'une phosphaturie normale ou augmentée, et d'une augmentation de la clearance du phosphore avec diminution du taux de réabsorption tubulaire des phosphates.

Après perfusion calcique, la majoration de la calciurie est toujours excessive, et souvent supérieure à 50 % de la quantité de calcium perfusé. Comme dans l'ostéoporose idiopathique, le calciférol ne modifie pas sensiblement l'hypercalciurie qui, par ailleurs, résiste au phytate.

- DU POINT DE VUE HISTOLOGIQUE, la résorption ostéocytaire est accrue dans le diabète calcique. Par contre, la résorption ostéoclastique est souvent normale au cours de cette affection.

LES DIFFERENCES ESSENTIELLES qui existent entre ces deux types de troubles sont :

- l'absence de déminéralisation osseuse dans le diabète calcique, ce qui concorde bien avec la constatation histologique que la résorption ostéoclastique est en général normale,

- l'existence d'une augmentation de l'absorption intestinale du calcium dans l'hypercalciurie idiopathique, s'accompagnant d'un bilan calcique équilibré. Nous avons vu que l'absorption intestinale du calcium est normale ou diminuée dans l'ostéoporose idiopathique, et s'accompagne d'un bilan calcique négatif.

Ces constatations avaient amené HIOCO, MIRAVET, BORDIER et DE SEZE à proposer dès 1963 L' HYPOTHESE QUE L'OSTEOPOROSE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE JEUNE ET LE DIABETE CALCIQUE AVAIENT UNE PROBABLE PARENTE, (46 -99), c'est-à-dire que l'hypercalciurie idiopathique pouvait conduire à l'ostéoporose, ou que l'hypercalciurie dite idiopathique ne constituait que la première manifestation d'une ostéoporose idiopathique à un stade encore infra-clinique ou radiologique.

Dans l'hypercalciurie idiopathique, la perte rénale excessive de calcium est compensée par un accroissement de l'absorption intestinale du calcium. De ce fait, le bilan calcique est équilibré, évitant ainsi la déminéralisation osseuse.

Il n'est pas invraisemblable qu'un HYPERFONCTIONNEMENT PARATHYROIDIEN existe dans le diabète calcique, ce qui expliquerait l'absorption intestinale accrue de calcium. L'hyperparathyroïdisme secondaire expliquerait encore :

- les perturbations du métabolisme du phosphore constatées dans le diabète calcique.

- les résultats des explorations isotopiques du métabolisme calcique qui sont, dans le diabète calcique, semblables aux résultats obtenus dans l'hyperparathyroïdisme (augmentation du pool calcique, du turn-over, de la résorption et de l'accrétion, de l'absorption intestinale du calcium).

- l'accentuation de l'ostéolyse ostéocytaire constatée dans le diabète calcique. Cependant, l'hypersécrétion de parathormone semble insuffisante pour stimuler l'activité des ostéoclastes, d'où l'absence d'augmentation de la résorption osseuse ostéoclastique.

Dans l'ostéoporose idiopathique, L'ACCROISSEMENT DE L'ABSORPTION INTESTINALE DU CALCIUM NE SE PRODUIRAIT PAS, d'où le déséquilibre du bilan calcique et l'apparition d'une véritable CARENCE CALCIQUE qui tendrait à diminuer le taux du calcium plasmatique, d'où une ACCENTUATION DE LA REACTION PARATHYROÏDIENNE existant déjà dans l'hypercalciurie idiopathique, à l'origine d'un accroissement des processus de destruction osseuse qui deviennent prédominants par rapport aux processus de formation.

L'OSTEOPOROSE APPARAÎTRAIT DONC, AU COURS DE L'ÉVOLUTION D'UNE HYPERCALCIURIE IDIOPATHIQUE, LORSQUE LA RÉPONSE DU RÉCEPTEUR DIGESTIF À LA PARATHORMONE DEVIENDRAIT INSUFFISANTE OU NULLE, et que l'absorption intestinale du calcium deviendrait de ce fait insuffisante.

B. OSTEOPOROSE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE JEUNE ET CARENCE PHOSPHORÉE :

L'hypothèse précédente s'est finalement avérée être inexacte, et ceci pour plusieurs raisons :

1°) LA RESORPTION OSSEUSE est loin d'être constamment augmentée dans l'ostéoporose idiopathique de l'adulte jeune. Nous venons de voir que l'hypothèse selon laquelle la déperdition osseuse dans cette affection est en rapport avec une hyperostéolyse était basée :

- sur l'existence d'une augmentation de la résorption cinétique, mise en évidence par DE SEZE et HIOCO en 1971 (101).

- sur l'existence d'une augmentation de la surface de résorption ostéoclastique, également constatée par DE SEZE et HIOCO qui pensaient alors qu'il suffisait de mesurer la surface totale de toutes les lacunes de résorption visibles au bord des travées osseuses pour avoir une idée exacte de la résorption.

Or, nous savons aujourd'hui :

- que l'ANALYSE CINÉTIQUE PAR LE CALCIUM 45 NE MESURE PAS AVEC PRÉCISION ET FIDÉLITÉ LA RESORPTION OSSEUSE.

Celle-ci est calculée indirectement à partir de la valeur du bilan calcique. Nous avons vu que certaines difficultés techniques de recueil des urines et des selles rendent la valeur du bilan d'autant plus précise qu'il a été prolongé plus longtemps. Or, les malades étudiés par HIOCO et coll. en 1964 et par DE SEZE et HIOCO en 1971 avaient été mis en bilan pendant une période de temps trop courte.

Dans la récente publication de BORDIER et coll. (10-17), la valeur de la résorption cinétique est moins sujette à caution, les malades ayant été mis en bilan pendant deux périodes assez longues et non consécutives.

- que LA SURFACE DE RESORPTION OSTEOCLASTIQUE TOTALE, SEULE MESUREE DANS LE TRAVAIL DE DE SEZE ET HIOCO, DOIT ETRE DISSOCIEE EN SURFACE DE RESORPTION ACTIVE (avec ostéoclastes) ET SURFACE DE RESORPTION INACTIVE (sans ostéoclastes).

Nous avons vu précédemment que seule la surface de résorption active témoigne d'une résorption contemporaine de la biopsie, et que la surface de résorption inactive ne témoigne que d'une résorption antérieure non encore réparée au moment de la biopsie, et ne correspond donc en fait qu'à un défaut de formation osseuse.

Il apparaît, toujours à la suite des travaux de BORDIER et coll. en 1974, que LA RESORPTION OSTEOCLASTIQUE ACTIVE EST LE PLUS SOUVENT NORMALE, et augmentée seulement dans quelques cas. Par ailleurs, la résorption cinétique apparaît le plus souvent diminuée, bien que toujours supérieure à l'accrétion. Surtout, une relation positive a été trouvée entre les valeurs de la résorption cinétique et les valeurs de la surface de résorption ostéoclastique active. En outre, une relation positive a également été trouvée entre la surface de résorption ostéoclastique active et l'hydroxyprolinurie, dont le taux reflète donc bien l'intensité de la résorption osseuse.

Par contre, aucune relation n'a été trouvée entre l'hydroxyprolinurie et la surface de résorption inactive.

2°) LA FORMATION OSSEUSE est anormale dans l'ostéoporose idiopathique de l'adulte jeune.

Cette affirmation s'oppose aux résultats obtenus par DE SEZE et HIOCO en 1971, qui trouvaient une surface ostéoïde normale ou augmentée.

Or, ces auteurs mesuraient en fait la surface ostéoïde totale, qui doit être également dissociée en surface ostéoïde recouverte par des ostéoblastes actifs, appelée surface de formation ostéoblastique et témoignant d'une formation osseuse contemporaine de la biopsie, et en surface ostéoïde sans ostéoblastes actifs, qui ne témoigne que d'un retard dans la minéralisation de la substance ostéoïde.

Les résultats obtenus par BORDIER et coll. (16 - 17) montrent que la SURFACE DE FORMATION OSTEOBLASTIQUE EST LE PLUS SOUVENT DIMINUEE CHEZ LES MALADES ATTEINTS D'OSTEOPOROSE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE JEUNE.

Ce résultat concorde :

- avec la valeur de l'accrétion cinétique, qui est le plus souvent diminuée.

Une relation positive à d'ailleurs été trouvée entre les valeurs de l'accrétion cinétique et celles de la surface de formation ostéoblastique.

- avec le taux des phosphatases alcalines du plasma, qui est censé refléter la formation osseuse. Une relation positive a été trouvée entre ce taux et la surface de formation ostéoblastique, ainsi qu'entre les valeurs de l'accrétion cinétique et la phosphatasémie.

Surface de formation ostéoblastique, accrétion cinétique et phosphatases alcalines donnent donc toutes les trois une indication sur la formation osseuse, et celle-ci est, en règle générale, nettement diminuée.

AINSI, L'OSTEOPOROSE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE JEUNE N'EST PAS LE FAIT D'UNE HYPEROSTEOLYSE AVEC FORMATION OSSEUSE NORMALE, MAIS SEMBLE CONSECUTIVE A UNE DIMINUTION DE LA FORMATION OSSEUSE, LA RESORPTION OSSEUSE ETANT LE PLUS SOUVENT NORMALE, OU PARFOIS AUGMENTEE.

3°) Enfin, l'hypothèse d'un HYPERPARATHYROIDISME SECONDAIRE est difficile à soutenir quand on sait que très récemment un dosage radio-immunologique de la parathormone a été effectué chez 12 malades analogues, et que les taux d'hormone étaient normaux dans le plasma.

On peut représenter d'une façon linéaire le bilan squelettique, en portant :

- en abscisses, les surfaces de résorption ostéoclastique active.
- en ordonnées, les surfaces de formation ostéoblastique (16 - 17).

Chez les sujets normaux, il existe une relation entre les deux paramètres. A des valeurs maximales de formation correspondent des valeurs maximales de résorption.

Ceci correspond à la notion que chez un sujet normal la quantité d'os reste constante, du fait qu'à toute résorption osseuse répond une formation osseuse équivalente.

Dans les cas d'ostéoporose idiopathique de l'adulte jeune, formation et résorption sont également liées.

L'ANOMALIE MAJEURE RESIDE DANS LE FAIT QU'A TOUTES LES VALEURS DE LA RESORPTION CORRESPONDENT DES VALEURS DE LA FORMATION BEAUCOUP PLUS FAIBLES QUE CHEZ LE SUJET NORMAL. Lorsque la résorption ostéoclastique est normale, le déséquilibre squelettique est lié au déficit de la formation, et ce déséquilibre s'accroît encore dans les cas où la résorption ostéoclastique est augmentée.

LE TROUBLE MAJEUR DANS L'OSTEOPOROSE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE JEUNE SEMBLE DONC ETRE UNE PERTE PROGRESSIVE DE LA CAPACITE DE REMPLACER PAR UNE OSTEOFORMATION EQUIVALENTE LA QUANTITE DE TISSU OSSEUX PRELEVE PAR LA RESORPTION OSTEOCLASTIQUE.

Les bilans calciques négatifs et les pertes de calcium par les urines semblent dépendre essentiellement de l'aptitude du squelette à "garder le calcium".

La quantité de calcium perdue dans les urines viendrait en partie de la fraction de calcium libérée du squelette par la résorption et non réincorporée, en partie de la fraction de calcium absorbée par l'intestin, et qui n'est pas fixée par le squelette. L'absorption intestinale du calcium réglerait l'ampleur de la calciurie, à laquelle pourrait concourir, dans les cas où l'hydroxyprolinurie est augmentée, une augmentation réelle de la résorption osseuse.

Si la physiopathologie de l'ostéoporose idiopathique de l'adulte jeune semble maintenant mieux connue, SA PATHOGENIE RESTE ENCORE OBSCURE, ET L'ON NE PEUT TOUJOURS FORMULER QUE DES HYPOTHESES.

Avant d'exposer successivement chacune d'entre elles, il est nécessaire, afin de faciliter leur compréhension, de rappeler quelques notions récemment acquises de physiologie osseuse.

Il semble maintenant bien établi qu'il n'existe qu'une seule lignée de différenciation des cellules osseuses, dont la séquence est la suivante : (RASMUSSEN-BORDIER) : les cellules-souches mésenchymateuses se multiplient pour donner naissance à des PRE-OSTEOCLASTES mononucléés. La fusion de plusieurs de ces pré-ostéoclastes donne naissance à un OSTEOCLASTE plurinucléé. La fission de cet ostéoclaste est à l'origine des PRE-OSTEOBLASTES mononucléés qui se transforment en OSTEOBLASTES qui deviennent eux-mêmes des OSTEOCYTES lorsqu'ils se trouvent emmurés dans la substance pré-osseuse.

Cette séquence permet d'expliquer certaines constatations :

- dans l'os spongieux du lapin, 70 % des ostéoclastes ont disparu 15 minutes après l'administration de calcitonine, ce que l'on ne peut expliquer par la seule inhibition de la différenciation des ostéoclastes.

Chez ces mêmes lapins, le nombre des ostéoblastes augmente significativement 60 minutes après l'administration de la calcitonine. On pense que cet accroissement provient de la transformation des ostéoclastes en ostéoblastes.

- dans les cellules osseuses du lapin, marquées par de l'uridine tritiée au moment de l'injection de parathormone, on retrouve très rapidement le marqueur d'abord dans les ostéoclastes, puis environ 24 heures plus tard, dans les pré-ostéoblastes et les ostéoblastes. A ce moment, les ostéoclastes ne sont pratiquement plus marqués.

IL EST POSSIBLE DE SITUER SUR CE MODELE LES INFLUENCES RESPECTIVES DES FACTEURS IONIQUES, HORMONAUX OU VITAMINIQUES POUVANT INFLUENCER LE RENOUVELLEMENT DES UNITES METABOLIQUES OSSEUSES.

1°) LA PARATHORMONE : Nous avons vu que l'hypothèse d'un hyperparathyroidisme secondaire à l'origine de l'ostéoporose idiopathique de l'adulte jeune est difficile à soutenir.

Certes, elle expliquerait l'hypophosphatémie, l'hyperphosphaturie et l'augmentation de la clearance du phosphore.

Cependant, elle est en contradiction avec :

- la calcémie normale, contrastant avec une calciurie élevée
- l'absorption intestinale du calcium normale ou basse
- l'absence fréquente d'augmentation de la résorption ostéoclastique,

et la diminution de la formation osseuse, alors que résorption et formation sont toutes deux élevées dans l'hyperparathyroïdie.

Nous avons vu en effet au chapitre du diagnostic différentiel qu'un excès de parathormone provoque initialement une élévation du nombre des ostéoclastes, d'où une élévation secondaire du nombre des ostéoblastes. Dans l'ostéoporose idiopathique, un tel parallélisme n'existe pas : si les valeurs de la résorption s'élèvent dans quelques cas, les valeurs de la formation n'atteignent pas les valeurs normales, et en tous cas, ne s'élèvent jamais.

Surtout, le taux de la parathormone plasmatique s'est révélé normal chez 12 malades ostéoporotiques.

2°) LA CALCITONINE :

Elle inhibe l'activation de nouvelles cellules mésenchymateuses souches. Elle diminue l'activité des ostéoclastes et accélère la transformation des ostéoclastes en ostéoblastes.

Il en résulte une inhibition de la résorption osseuse, et secondairement une diminution de la formation osseuse du fait de la diminution du nombre des ostéoblastes consécutive à la diminution du nombre des ostéoclastes.

L'hypothèse d'une déficience en calcitonine endogène a été envisagée (16).

Elle se traduirait par une augmentation du nombre des ostéoclastes et une prolongation de la durée de vie de ces cellules, d'où une augmentation de la résorption osseuse qui pourrait être à l'origine d'une ostéoporose.

Cependant, l'absence d'élévation du nombre des ostéoclastes présents sur les coupes d'os rend cette hypothèse peu vraisemblable.

3°) LE PHOSPHORE :

L'hypothèse la plus récente, formulée par BORDIER et coll. en 1974 (17), fait d'une "FUITE PHOSPHOREE" le trouble primitif dans l'ostéoporose idiopathique de l'adulte jeune.

Cette fuite phosphorée aurait pour effet de diminuer la phosphorémie, d'où une élévation du taux de calcium ionisé plasmatique à l'origine de l'hypercalciurie.

De fait, il existe une relation entre la phosphaturie et la calciurie, plus la phosphaturie est élevée, plus la calciurie est élevée. Une telle relation s'observe au cours des fuites tubulaires primitives des phosphates. Elle ne s'observe jamais au cours de l'hyperparathyroïdisme.

La diminution de l'ostéoformation associée à une résorption osseuse normale ou parfois augmentée pourrait s'expliquer par L'EXISTENCE D'UN FACTEUR SUSCEPTIBLE DE MAINTENIR PLUS LONGTEMPS LES OSTEOCLASTES EN ACTIVITE EN RETARDANT LEUR TRANSFORMATION EN OSTEOBLASTES, ET SUSCEPTIBLE DE REDUIRE L'ACTIVITE DES OSTEOBLASTES néanmoins formés et chargés de réparer la résorption ostéoclastique (84).

Ce facteur pourrait être la CARENCE PHOSPHOREE.

Il faut rappeler ici les expériences récentes de BAYLINK et coll. (7) et de DEBOVE, MATHIEU et coll. (31) effectuées chez des rats parathyroïdectomisés.

Ces travaux montrent que la carence sévère en phosphore s'accompagne d'une accentuation de la résorption ostéoclastique (en dépit de l'absence de parathormone), et d'un déficit de la formation ostéoblastique.

Pour BORDIER et coll. (17), ces constatations expérimentales s'accordaient bien avec l'hypothèse que l'étude de leurs observations avait paru leur suggérer, hypothèse selon laquelle UNE CARENCE CELLULAIRE EN PHOSPHORE MAINTIENDRAIT L'ACTIVITE OSTEOCLASTIQUE ET FREINERAIT LA FORMATION OSTEOBLASTIQUE.

L'origine de cette carence phosphorée n'est pas évidente, mais on peut supposer qu'une FUITE EXCESSIVE DES PHOSPHATES PAR LE REIN pourrait être à l'origine d'une déplétion phosphorée au niveau des cellules rénales.

Il est à noter qu'une telle fuite phosphorée dans les urines est à l'origine de certaines ostéomalacies, dites ostéomalacies d'élimination.

Mais dans ce cas, il semblerait qu'un trouble concomitant du métabolisme de la vitamine D soit à l'origine de l'absence de minéralisation de la substance ostéoïde qui, bien que formée moins rapidement que chez le sujet normal, s'accumule. Cette accumulation est responsable de l'aspect histologique que l'os présente au cours de cette affection.

Au contraire, dans l'ostéoporose idiopathique de l'adulte jeune, il n'existerait aucun trouble du métabolisme de la vitamine D.

CHAPITRE II

TRAITEMENT DE L'OSTEOPOROSE
IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE JEUNE

LE TRAITEMENT DE L'OSTEOPOROSE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE JEUNE EST CELUI DE TOUTES LES OSTEOPOROSSES, en tenant compte néanmoins des particularités que nous avons observées sur le plan physiopathologique : diminution de la formation osseuse ostéoblastique, résorption ostéoclastique normale ou, dans certains cas, augmentée.

En règle générale, le traitement d'une ostéoporose, s'il est efficace doit entraîner :

- cliniquement, une diminution ou une disparition des douleurs.
- radiologiquement, une accentuation de la densité osseuse.
- biologiquement, une positivation prolongée du bilan calcique.
- histologiquement, une augmentation de l'ostéoformation et éventuellement une réduction de la résorption osseuse lorsque celle-ci est accentuée.

En fait, le traitement idéal de l'ostéoporose idiopathique devrait faire plus que rectifier simplement les anomalies de la formation et de la résorption du tissu osseux, ce qui voudrait dire qu'une déperdition osseuse ne surviendrait plus. Cela voudrait également dire que le malade continuerait à avoir un squelette ostéoporotique, et donc à pouvoir être victime de nouvelles fractures.

LE TRAITEMENT DEVRAIT AUGMENTER LA MASSE OSSEUSE A UN POINT TEL QUE LES FRACTURES CESSERAIENT DE SURVENIR.

Or, on ne peut parvenir à un tel résultat que par une augmentation prolongée de la formation osseuse jusqu'à un niveau supérieur à celui de la résorption osseuse (87).

Il est donc nécessaire, avant de porter un jugement définitif quant à la valeur de tel ou tel programme thérapeutique, de démontrer son efficacité à long terme sur la prévention d'autres fractures ou sur l'augmentation de la masse osseuse.

Nous verrons qu'un recul suffisant nous manque encore pour pouvoir apprécier l'efficacité réelle des médications les plus récemment utilisées dans le traitement de l'ostéoporose, en particulier celle du fluorure de sodium.

A. LE TRAITEMENT CLASSIQUE DE L'OSTEOPOROSE IDIOPATHIQUE :

Il associe l'hormonothérapie par les androgènes, les anabolisants de synthèse ou les oestrogènes, et la thérapeutique dite "réminéralisante" par le calcium et le phosphore.

1°) L'HORMONOTHERAPIE :

a) LES OESTROGENES : c'est ALBRIGHT qui, le premier, a proposé d'utiliser les oestrogènes dans le traitement de l'ostéoporose. Il les considérait alors, sur la foi des rétentions calciques qu'ils entraînent, comme des anabolisants, capables de stimuler la formation osseuse.

En fait les oestrogènes apparaissent aujourd'hui comme des facteurs doués d'EFFETS ANTI-OSTEOLYTIQUES. Ils semblent inhiber la résorption osseuse, peut-être par action sur la parathormone.

Cet effet a été mis en évidence, chez la femme atteinte d'ostéoporose post-ménopausique, par RIGGS et coll (87) à l'aide d'études microradiographiques de coupes d'os prélevé par biopsie de la crête iliaque.

Lors d'un traitement à court terme par les oestrogènes, la formation osseuse n'est pas modifiée. La calcémie, bien que restant à l'intérieur des limites normales, est significativement diminuée. Cette diminution semble liée à l'inhibition de la résorption osseuse, plutôt qu'à des effets tubulaires rénaux. Il s'en suit une diminution notable de la calciurie, qui, jointe à une augmentation de l'absorption intestinale du calcium, peut positiver le bilan calcique.

Cliniquement, les douleurs et l'impotence qu'elles déterminent s'atténuent, tandis que l'état général s'améliore souvent.

Ces effets bénéfiques peuvent être obtenus en utilisant :

- soit des doses faibles, volontiers préconisées dans les pays Anglo-Saxons (1 à 5 mg par jour d'un oestrogène de synthèse, 15 à 20 jours par mois).
- soit surtout des doses massives préconisées par LICHTWITZ et coll. en FRANCE (d'emblée 100 mg par jour d'un oestrogène de synthèse), et particulièrement indiquées dans l'ostéoporose idiopathique du sujet jeune.

Les inconvénients de cette oestrogénothérapie massive sont moins grands qu'on aurait pu le croire.

Chez l'homme, elle ne provoque généralement pas de féminisation, à l'exception d'un noircissement des mamelons quelquefois accompagné d'une gynécomastie. Une impuissance peut néanmoins survenir, nécessitant l'arrêt du traitement.

Chez la femme, il faut utiliser d'emblée des doses fortes, car les posologies moyennes (5 à 10 mg par jour) provoquent des réactions d'hyperfolliculinie au niveau des récepteurs génitaux. Des métrorragies peuvent cependant apparaître, surtout après traitement prolongé.

Dans les deux sexes, les oestrogènes à fortes doses déterminent fréquemment des troubles digestifs.

En fait, l'inconvénient majeur des oestrogènes est que L'AMELIORATION CLINIQUE ET BIOLOGIQUE QU'ILS DETERMINENT EST TRANSITOIRE.

En effet, lorsque le traitement est prolongé, le bilan calcique tend à se négativer à nouveau. Les valeurs de la résorption osseuse remontent, tout en restant cependant en général inférieures aux valeurs du pré-traitement. Il n'est pas impossible que cet effet soit dû à une sécrétion de parathormone déclenchée par la diminution de la calcémie, car RIGGS et coll. ont constaté chez 8 malades une élévation des taux de parathormone circulante mesurés avant et pendant le traitement (87).

Surtout, LA FORMATION OSSEUSE DIMINUE (nous avons déjà signalé à plusieurs reprises que, étant donné qu'il n'existe qu'une seule lignée de différenciation des cellules osseuses tout facteur qui influe initialement sur la résorption modifie secondairement, et dans le même sens, la formation osseuse). Les valeurs de la résorption restent toujours supérieures aux valeurs de la formation.

Au mieux, les oestrogènes ne peuvent donc que freiner temporairement la déperdition de tissu osseux, mais ils ne provoquent jamais de reconstruction d'os.

Ceci explique que les oestrogènes n'ont jamais pu provoquer d'augmentation de la radio-densité du squelette, même après des années de traitement.

b) LES ANDROGENES ET LES ANABOLISANTS DE SYNTHESE

Ils peuvent être associés aux oestrogènes.

Leur mode d'action est proche de celui de ces derniers. On a longtemps pensé qu'ils stimulaient la formation osseuse, du fait de leur action anabolisante protidique.

En fait, ILS DIMINUENT LA RESORPTION OSSEUSE. Cet effet anti-ostéolytique a été mis en évidence chez le sujet jeune par DE SEZE et HIOCO en 1971 (101). Ces auteurs ont constaté une nette diminution des surfaces de résorption après traitement par les androgènes ou leurs dérivés.

Ceci a été confirmé ultérieurement à l'aide de méthodes microradiographiques par RIGGS et coll. (87) qui n'ont pas trouvé de différence avec l'action des oestrogènes sur l'ostéolyse.

Après traitement à court terme, la formation osseuse n'apparaît pas diminuée. Il en est de même de la calcémie, de la phosphorémie et du taux de parathormone circulante. La calciurie diminue par suite d'une augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium.

L'absorption intestinale du calcium augmente (101) et le bilan calcique tend à se positiver, tandis que les rachialgies s'atténuent et que l'état général du malade s'améliore.

Après traitement à long terme, la formation osseuse diminue notablement, annulant en partie l'effet bénéfique du traitement à court terme.

Pas plus que les oestrogènes, les androgènes ou leurs dérivés ne peuvent modifier l'aspect radiologique de l'ostéoporose, du fait que les valeurs de la résorption osseuse restent toujours supérieures à celles de la formation osseuse.

La testostérone elle-même a été utilisée jusqu'en 1960 environ. Du fait de sa forte action virilisante, elle est actuellement réservée aux ostéoporoses masculines liées à une insuffisance gonadique.

Les anabolisants de synthèse, dérivés de la testostérone, ont été introduits en thérapeutique vers les années cinquante. Leur action anabolisante est égale à celle de la testostérone, mais leurs propriétés virilisantes sont nettement moins marquées.

Elles n'en existent pas moins, ce qui rend l'usage des anabolisants de synthèse délicat chez la femme jeune, car des manifestations de virilisation peuvent apparaître (érythrose cervico-faciale, duvet péri-buccal, raucité de la voix, perte des cheveux).

Les anabolisants sont en tous cas contre-indiqués au cours de la grossesse, ainsi que chez l'homme atteint d'un cancer de la prostate.

On utilise des dérivés de la 17 méthyl-testostérone, actifs par voie orale, parmi lesquels le 17 METHYL-ANDROSTANE-PYRAZOL est de loin le plus actif, et des dérivés de la 19 NOR-TESTOSTERONE, doués, en plus de leur forte action anabolisante, d'effets progestatifs. De ce fait, ils ne doivent pas être associés aux oestrogènes chez la femme, du fait de l'apparition possible de métrorragies. Les 19 Nor-testostérone peuvent en outre être à l'origine d'ictères cholestatiques guérissant sans séquelles.

D'autres inconvénients mineurs sont communs à tous les anabolisants de synthèse : stimulation psychique (nervosité, troubles du sommeil), palpitations, vertiges, troubles gastro-intestinaux.

Dans l'ensemble cependant, ils sont très bien supportés (81).

2°) CALCITHERAPIE ET PHOSPHOTHERAPIE

La calcithérapie, dans l'ostéoporose idiopathique hypercalciurique, a été considérée comme inutile, voire dangereuse par certains auteurs, en particulier par DE SEZE et HIOCO en 1971 (101). En aggravant l'hypercalciurie, elle favoriserait le développement de calculs urinaires.

Bien que ce point de vue soit actuellement très controversé, il reste de règle de ne pas prescrire de calcium lorsque la calciurie est supérieure à 300 mg/24 h, ou lorsqu'il existe des antécédents de coliques néphrétiques.

Le calcium peut être administré sous deux formes : par voie orale ou par voie intra-veineuse.

Cette seconde voie d'administration a été proposée par PAK et BARTIER dont les résultats ont été confirmés par HIOCO et DE SEZE en 1973 (45).

On administre en perfusion 1,5 ml de gluconate de calcium par kilogs de poids corporel, en 3 heures, tous les jours pendant 10 à 15 jours.

Dès les premières perfusions, on observe généralement une amélioration plus ou moins nette des rachialgies. En outre, dans tous les cas étudiés par HIOCO et DE SEZE, aucune nouvelle fracture rachidienne n'a été observée pendant les 20 mois suivant les perfusions. Le bilan calcique se positive le plus souvent pour plusieurs mois, bien que les malades ne reçoivent ultérieurement ni calcium, ni phosphore.

Les perfusions de calcium doivent être effectuées en milieu hospitalier, une perfusion trop rapide, à l'origine d'une flèche d'hypercalcémie trop élevée, pouvant être à l'origine de troubles digestifs ou cardiaques graves.

Elles sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale. Il faut également s'assurer préalablement à la perfusion que les malades ne reçoivent pas de médications telles que les digitaliques.

Le mode d'action du calcium a pu être expliqué de la manière suivante : les fortes doses inhibent la sécrétion de parathormone et stimulent la sécrétion de calcitonine, d'où une inhibition de la résorption osseuse.

Cependant, comme pour les oestrogènes et les androgènes, cette inhibition de la résorption osseuse est suivie secondairement d'une baisse de l'ostéof ormation.

De ce fait, les effets bénéfiques de la thérapeutique réminéralisante sont également transitoires, et toujours insuffisants pour permettre une réminéralisation du squelette.

Le calcium peut également être administré par os à fortes doses (2 à 3 g par jour). Il est en général bien supporté, mais déclenche parfois des nausées, des douleurs gastriques, une diarrhée, devant faire réduire les doses.

L'amélioration clinique se manifeste le plus souvent après quelques semaines de traitement, parfois dès les premiers jours. Le calcium agirait alors en modifiant l'équilibre neuro-végétatif, ou par effet placebo.

Les fortes doses administrées permettant de forcer la barrière intestinale, l'absorption du calcium s'accroît fortement. La calciurie augmentant proportionnellement moins, il s'en suit une rétention calcique pouvant aller jusqu'à la positivation du bilan.

L'excès de calcium dans la lumière intestinale favorise la précipitation du phosphore, d'où une diminution de l'absorption intestinale du phosphore pouvant nuire à la formation osseuse.

De ce fait, il est utile de faire alterner l'apport calcique avec un apport phosphoré. On administre alors en général 2 à 3 g de calcium par jour, 15 à 20 jours par mois, puis 2 g par jour de phosphore, les 10 ou 15 derniers jours du mois.

L'hypophosphorémie fréquente dans l'ostéoporose idiopathique de l'adulte jeune est un argument supplémentaire pour fournir du phosphore.

Certains auteurs, dont DE SEZE et HIOCO (101) ont même proposé de traiter cette affection par le seul phosphore. On obtient ainsi une réduction de l'hypercalciurie sans diminution de l'absorption intestinale du calcium, d'où positivation possible du bilan calcique.

La tolérance du phosphore est habituellement bonne. Il détermine parfois une diarrhée nécessitant une réduction des doses administrées.

AU TOTAL, LE TRAITEMENT CLASSIQUE DE L'OSTEOPOROSE IDIOPATHIQUE NE PEUT AU MIEUX QUE STOPPER OU SEULEMENT RALENTIR L'EVOLUTION DE CETTE AFFECTION.

L'effet primaire des oestrogènes, des androgènes et du calcium est de diminuer la résorption osseuse. Néanmoins, les valeurs de l'ostéolyse demeurent toujours supérieures aux valeurs de la formation osseuse qui, initialement, n'est pas modifiée.

Cette prédominance de la résorption sur la formation rend impossible toute augmentation de la masse osseuse. C'est pourquoi aucune amélioration radiologique n'a jamais pu être observée à la suite de ce traitement.

Cependant, la différence entre formation et résorption osseuse, responsable de la déperdition osseuse, diminue parfois notablement au cours des premières semaines de traitement, PERMETTANT DE CE FAIT DE JUGULER LES POUSSEES EVOLUTIVES DE L'OSTEOPOROSE.

Ceci se traduit par une amélioration clinique parfois très nette, et par une tendance à la positivation du bilan calcique.

Secondairement, LORSQUE LE TRAITEMENT EST PROLONGÉ, LA FORMATION OSSEUSE DIMINUE, comme cela se produit toujours avec les médications dont l'effet primaire est de diminuer la résorption. Les effets bénéfiques du début du traitement sont alors en partie annulés. Les douleurs réapparaissent, le bilan calcique se négative à nouveau.

L'écart entre les valeurs de la résorption et de la formation osseuse se creuse à nouveau, et la déperdition osseuse reprend.

Nous avons vu que deux de nos trois malades ont reçu des injections d'un anabolisant de synthèse dérivé de la 19 nor-testostérone associées à des cures alternées de calcium et de phosphore administrés per os. (observations 1 et 2). Dans le deuxième cas, l'évolution a pu être suivie pendant 2 ans après la mise en route de ce traitement. Nous avons vu qu'une stabilisation avait été obtenue, et qu'aucun nouveau tassement vertébral n'était apparu.

B. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES NOUVELLES DANS L'OSTEOPOROSE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE JEUNE :

L'inéfficacité du traitement classique précédemment étudié explique tous les espoirs suscités par la calcitonine et le fluorure de sodium.

1°) LA CALCITONINE

C'est COPP qui, en 1961, mit le premier en évidence la sécrétion par le bloc thyroïde-parathyroïde d'une substance qu'il appela CALCITONINE (26), capable de faire baisser rapidement la calcémie d'un chien dont le complexe thyroïde-parathyroïdes était perfusé avec du sang hypercalcémique. COPP croyait à l'époque que la calcitonine était produite par les parathyroïdes.

En 1963, HIRSCH, MUNSON et GAUTHIER confirmèrent cette découverte et localisèrent la sécrétion du facteur hypocalcémiant dans la thyroïde : ils l'appelèrent THYROCALCITONINE (48).

Cependant, l'appellation CALCITONINE semble plus justifiée car COPP en 1968 a découvert que les cellules qui la secrètent dérivent des corps ultimobranchiaux, et que chez certains animaux, on pouvait les trouver non seulement dans la thyroïde, mais aussi dans les parathyroïdes, le thymus et dans d'autres régions du cou.

L'origine de la calcitonine au niveau des CELLULES PARAFOLLICULAIRES (cellules claires ou cellules C) de la thyroïde fut établie par FOSTER et coll. en 1964, et PEARSE en 1966.

La calcitonine humaine a été isolée par MILHAUD et coll. en 1965. Sa structure chimique fut définitivement établie par NEHER et coll. en 1967. Sa synthèse fut réalisée en 1968 par GUTTMANN et coll. La calcitonine de porc fut isolée et purifiée en 1967 par MILHAUD et JOB, synthétisée en 1968, et utilisée pour la première fois en thérapeutique par MILHAUD et JOB.

La calcitonine de saumon est également utilisée en thérapeutique. Elle est de 20 à 100 fois plus active que les autres.

La calcitonine est UNE HORMONE POLYPEPTIDIQUE formée d'une séquence de 32 acides aminés, dont la partie terminale est une boucle reliée par un pont disulfure.

Sa structure est sensiblement différente suivant l'espèce animale dont elle est issue.

Son dosage repose sur des méthodes biologiques, peu satisfaisantes, et surtout sur une méthode radio-immunologique beaucoup plus précise, permettant d'évaluer les variations pathologiques et thérapeutiques de la calcitonémie.

Chez l'homme, le taux plasmatique de l'hormone semble très faible. Il serait de l'ordre de 0,006 unité M.R.C. par litre de plasma.

L'unité M.R.C. (MEDICAL RESEARCH COUNCIL) est représentée par 100 fois la quantité de calcitonine (quelle que soit son origine) qui abaisse de 10 % (0,5 meq/l) en 50 minutes, la calcémie d'un rat de 150 g.

LA SECRETION DE CALCITONINE EST PROVOQUEE EXCLUSIVEMENT PAR UNE AUGMENTATION DU TAUX SANGUIN DE CALCIUM IONISE. Il s'agit en effet d'une HORMONE HYPOCALCEMIANTE.

L'hypocalcémie consécutive à une injection de calcitonine est nette et rapide. (elle atteint son maximum en 30 à 60 mm),

Lorsque les parathyroïdes sont intactes, la calcémie revient ensuite à la normale.

En dehors de cette action sur le calcium sanguin, l'injection de calcitonine détermine :

- une hypocalciurie
- une hypophosphatémie
- une hyperphosphaturie
- une diminution de l'hydroxyprolinurie

Ces différents effets sont la résultante d'un ensemble d'actions portant surtout sur les os, et accessoirement sur le rein.

AU NIVEAU DE L'OS, la calcitonine diminue l'activité des ostéoclastes et accélère leur transformation en ostéoblastes. Il en découle une inhibition de la résorption osseuse, associée à une augmentation de la formation osseuse. Cependant, celle-ci est transitoire car la calcitonine inhibe également l'activation de nouvelles cellules mésenchymateuses souches. Il s'en suit une diminution du nombre des ostéoclastes puis secondairement une diminution du nombre des ostéoblastes à l'origine d'une diminution de la formation osseuse.

AU NIVEAU DU REIN, la calcitonine s'oppose à la réabsorption tubulaire des phosphates, en synergie avec la PARATHORMONE. Il en découle une excrétion urinaire accrue des phosphates, avec augmentation de la clearance du phosphore, et une tendance à l'hypophosphorémie.

L'hypocalcémie transitoire est la conséquence de l'augmentation de la formation osseuse avec incorporation de calcium et de phosphore dans l'HYDROXYAPATITE de l'os nouveau (l'incorporation du phosphore tend également à aggraver l'hypophosphorémie).

L'hypocalcémie est liée aussi à la diminution du catabolisme osseux qui apporte moins de calcium au fonds commun calcique.

EN THERAPEUTIQUE, on utilise la calcitonine de porc et de saumon. Elles existent dans le commerce sous forme d'ampoules injectables (par voie intra-musculaire, intra-veineuse ou sous-cutanée) dosées à une unité M.R.C. et à 160 unités M.R.C.

LA TOLERANCE est toujours bonne, quelle que soit l'origine de l'hormone. Seule l'administration à des sujets allergiques doit être prudente.

La sensibilité de l'os ostéoporotique à la calcitonine a été démontrée par MILHAUD en 1968 : des injections intra-veineuses répétées d'une faible dose de calcitonine chez un patient atteint d'ostéoporose détermine un abaissement significatif de la calcémie.

Les nombreux auteurs qui ont étudié l'action de la calcitonine chez le sujet ostéoporotique ont utilisé des DOSES TRES VARIABLES.

A DOSES FORTES, les résultats obtenus sont variables. Certains auteurs ont fait état de résultats satisfaisants, en particulier en ce qui concerne l'effet antalgique de la calcitonine.

BAUD et MACH (4,61) avec 160 unités M.R.C. par jour, ont obtenu une amélioration des douleurs dès la deuxième semaine de traitement.

CANNIGIA a également fait état d'une fréquente amélioration clinique (22), ainsi que KUNTZ et RYCKEWAERT chez 4 des 7 patients traités pendant 6 mois avec 300 unités M.R.C. de calcitonine par semaine (59 - 60).

Sur le plan histologique, les résultats sont discordants. Si KUNTZ et RYCKEWAERT (59 - 60) et HIOCO et coll. (44) ont effectivement pu mettre en évidence une diminution de la résorption ostéoclastique, d'autres auteurs, dont OLAH (79) ont constaté une élévation, dans certains cas, du nombre des ostéoclastes.

Sur le plan biologique, HIOCO (44) et KUNTZ (59 - 60) ont observé au début du traitement une amélioration du bilan calcique, suivie d'une inversion secondaire des résultats.

Pour JOWSEY (53), les variations de ces résultats se feraient plutôt vers une augmentation du catabolisme osseux. Ce résultat apparemment contradictoire fut confirmé par RIGGS et coll. (87) qui utilisèrent la calcitonine de porc isolément, sans supplément calcique, chez 5 femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique. (les doses prescrites étaient supérieures à 20 unités M.R.C. par jour).

RIGGS et coll., à l'aide de méthodes microradiographiques, ont observé une augmentation des surfaces de résorption osseuse dans 4 cas sur 5. Simultanément, le taux de la parathormone circulante apparaissait élevé chez les 5 malades. Cette élévation du taux de la parathormone correspondait à l'augmentation de la résorption osseuse. CET HYPERPARATHYROIDISME SECONDAIRE ETAIT VRAISEMBLABLEMENT LA CONSEQUENCE DE LA BAISSSE DE LA CALCÉMIE INDUITE PAR LA CALCITONINE. Il permet d'expliquer les résultats obtenus par OLAH (79), HIOCO (44) et KUNTZ (59 - 60).

SON APPARITION PEUT ETRE PREVENUE :

- PAR L'ADMINISTRATION DE CALCIUM PER OS. En effet, l'élévation de la calcémie ainsi induite inhibe la sécrétion de parathormone, d'où une réduction de la résorption osseuse, encore accentuée par la calcitonine (RIGGS et coll. (87)).

- par l'utilisation de DOSES FAIBLES de calcitonine, préconisées notamment par BLOCH MICHEL et MILHAUD (12,13,74).

- par une ADMINISTRATION DISCONTINUE DE LA CALCITONINE, obtenue en espaçant les injections (en particulier, l'injection d'une unité M.R.C. par voie intra-musculaire tous les 2 jours a été proposée).

Dans ces conditions, la calcitonine amène des améliorations cliniques et biologiques le plus souvent fort nettes : en particulier les douleurs s'atténuent rapidement. Le bilan calcique se positive fréquemment (du fait de l'hypocalciurie et de l'augmentation de l'absorption intestinale du calcium).

Par contre, la calcitonine ne détermine jamais d'amélioration radiologique de l'ostéoporose.

Histologiquement, la diminution des surfaces ostéoclastiques apparaît plus rare que l'accroissement des surfaces ostéoblastiques. Ceci s'explique par le fait que la calcitonine accélère la transformation des ostéoclastes en ostéoblastes, et détermine initialement une augmentation de la formation osseuse, associée au freinage de la résorption osseuse.

De tels résultats bénéfiques ont été également notés par DE SEZE et HIOCO en 1971 (101) qui ont traités par la calcitonine 6 adultes jeunes atteints d'ostéoporose idiopathique.

MALHEUREUSEMENT, CES EFFETS BENEFIQUES DE LA CALCITONINE SONT TEMPORAIRES : au bout de quelques semaines, les bilans calciques se négativent à nouveau (101).

Cet effet néfaste est du à la DIMINUTION SECONDAIRE DE LA FORMATION OSSEUSE, par suite de la diminution du nombre des ostéoblastes consécutive à la diminution du nombre des ostéoclastes induite par la calcitonine.

Ainsi, comme pour l'hormonothérapie ou la calcithérapie, l'effet bénéfique de la calcitonine est transitoire. ELLE NE PEUT QUE FREINER LA PROGRESSION DE LA DEPERDITION OSSEUSE, SANS JAMAIS DETERMINER D'AUGMENTATION DE LA MASSE OSSEUSE.

2°) LE FLUORURE DE SODIUM :

C'est l'existence d'une ostéosclérose au cours de l'intoxication fluorée chronique qui devait amener à tenter de traiter l'ostéoporose par les sels de fluor.

L'ostéose fluorée (67) se traduit radiologiquement par une ostéocondensation diffuse touchant électivement le squelette axial, particulièrement le rachis cervical.

Cette ostéocondensation est due à un double processus :

- ENDOSTOSE OSTEOPHYTIQUE, avec épaissement des travées d'os spongieux à l'origine du renforcement squelettique.
- OSTEOPHYTOSE SOUS-PERIOSTEE, souvent discrète, parfois intense, avec augmentation du volume de l'os et irrégularité de ses contours. Il s'y ajoute des ossifications des ligaments, des capsules articulaires, des tendons, des muscles, et, ce qui est plus caractéristique, des membranes interosseuses. Dans certains cas, on peut observer des images pseudo-tumorales dues à l'exubérance de la périostose des os longs (109).

L'hypertrophie osseuse des vertèbres peut rétrécir les trous de conjugaison ou le canal rachidien, à l'origine de compressions radiculaires ou radiculo-médullaires (105).

Biologiquement, le bilan calcique est pratiquement toujours positif, par rétention de calcium. Il existe une diminution du calcium fécal, une diminution de la calciurie au dessous de 100 mg/24 h dans 75 % des cas. L'étude isotopique met en évidence une augmentation nette du pool calcique, de l'accrétion cinétique et, à un moindre degré, de la résorption cinétique.

Histologiquement, la formation osseuse ostéoblastique est augmentée et l'emporte sur la résorption ostéoclastique.

L'ostéose fluorée fut reconnue chez l'homme en 1931 par MOLLER et GUDJONSSON (76), parmi les travailleurs utilisant la cryolithe.

Elle s'observe dans deux conditions :

- ingestion d'eau anormalement riche en fluor, à l'origine des FLUOROSES SPONTANÉES HYDROTELLURIQUES, au cours desquelles des lésions dentaires sont associées aux lésions osseuses.

Elles se rencontrent dans certaines régions d'Afrique du Nord (SPEDER, 1936) des U.S.A., des Indes, où elles furent particulièrement étudiées par les auteurs indiens SINGH et JOLLY qui ont effectué une étude d'ensemble portant sur plus de 1000 cas (52).

Il faut noter qu'une enquête de BERNSTEIN et coll. faite sur la population du NORD-DAKOTA a mis en évidence une moindre fréquence de l'ostéoporose dans un groupe de sujets consommant de l'eau particulièrement riche en fluor (10)

- ingestion de particules fluorées ou inhalation de gaz fluorés chez les ouvriers travaillant un minerai d'aluminium riche en fluor : LA CRYOLITHE. L'intoxication débutant à l'âge adulte, il n'y a jamais d'atteinte dentaire.

L'exposition aux sources d'intoxication doit être très prolongée (10 à 20 ans) pour qu'apparaissent les manifestations radio-cliniques de l'intoxication fluorée chronique. Ce long délai explique pourquoi IL EST DIFFICILE DE JUGER AU BOUT DE QUELQUES MOIS DES RESULTATS D'UNE SURCHARGE FLUOREE THERAPEUTIQUE.

L'action principale du fluor sur l'os est une STIMULATION DE LA FORMATION OSSEUSE.

Le mécanisme par lequel il exerce cette action est inconnu.

Cependant, comme la structure cristalline de la fluoro-hydroxyapatite diffère de celle de l'hydroxyapatite, il est possible que le courant piezo-électrique au niveau de l'os soit augmenté, et par là, qu'il y ait une stimulation des ostéoblastes.

RIGGS et coll. (87) ont constaté que l'augmentation des surfaces de formation osseuse était variable en fonction de la dose quotidienne de fluor administrée, et que la fourchette à l'intérieur de laquelle figuraient les doses optimales était assez étroite :

- en dessous de 30 mg par jour, l'augmentation de la formation osseuse est inconstante.

- entre 30 et 60 mg par jour, la formation osseuse est toujours augmentée, et le tissu osseux formé est histologiquement normal.

- au dessus de 60 mg par jour, le tissu osseux formé est morphologiquement anormal.

Pour que la substance ostéoïde nouvellement formée soit minéralisée, il faut un APPORT SUPPLEMENTAIRE DE CALCIUM ET DE VITAMINE D, ainsi que les travaux de CASS et coll. (23) et de JOWSEY (54 -55) l'ont montré.

RYCKEWAERT et KUNTZ ont montré en outre qu'en plus de l'exagération de la substance ostéoïde, l'étude histologique de l'os des sujets ostéoporotiques en traitement par le fluorure de sodium mettait en évidence de fréquentes IMAGES D'HYPERRESORPTION OSSEUSE (94).

L'augmentation de la formation osseuse est à l'origine d'une fixation accrue de calcium et de phosphore au niveau de l'os, d'où une tendance à l'hypocalcémie déterminant une STIMULATION PARATHYROIDIENNE responsable des images de résorption osseuse.

Cet hyperparathyroidisme peut être prévenu par l'ingestion d'un supplément calcique suffisant. En effet, RIGGS et coll. (87) ont montré, chez la femme atteinte d'ostéoporose post-ménopausique, que les surfaces de résorption osseuse ostéoclastique sont inversement proportionnelles à la dose de calcium supplémentaire associée au fluorure de sodium. Lorsque le supplément calcique est supérieur à 1 g par jour on observe soit aucune modification, soit même une diminution de la résorption osseuse.

EN PRATIQUE, le traitement de l'ostéoporose par le fluorure de sodium doit être conduit de la manière suivante :

- la dose quotidienne de fluorure de sodium doit être comprise entre 30 et 60 mg.

- un apport de calcium (1g par jour) et de vitamine D (50 000 unités 2 fois par semaine) doit être associé, pour prévenir une minéralisation incomplète de l'os nouvellement formé et un hyperparathyroidisme secondaire, ces deux phénomènes pouvant survenir lorsque le fluor est utilisé seul.

LA DUREE DU TRAITEMENT est difficile à préciser. Il est probable que plusieurs années sont nécessaires pour que l'on puisse en observer tous les effets, si l'on se réfère à l'intoxication fluorée chronique.

UNE SURVEILLANCE STRICTE DOIT ETRE INSTITUEE, comportant périodiquement des radiographies du squelette, un bilan phospho-calcique, un bilan rénal, une biopsie osseuse, seul moyen de contrôle réel de l'effet du fluor sur l'os.

LES RESULTATS DU TRAITEMENT SONT ENCORE DIFFICILES A APPRECIER, MAIS UN CERTAIN NOMBRE DE CONSTATATIONS ENCOURAGEANTES ONT ETE FAITES :

- après 3 ans de traitement, aucun des 8 malades étudiés par RIGGS et coll. (87) n'avait présenté de nouveau tassement vertébral après la première année de traitement.

Pour autant qu'on puisse en juger, l'ostéosclérose fluorée semblerait donc s'accompagner d'une augmentation de la résistance du squelette.

- radiologiquement, il est rare qu'une densification soit observée, mais le recul est encore insuffisant pour porter un jugement définitif à ce sujet.

- biologiquement, une élévation inconstante et modérée des phosphatases alcalines, reflétant la formation osseuse ostéoblastique, a été notée. Une rétention calcique est également notée dans la majorité des cas (16 fois sur une série de 20 malades étudiés par BERNSTEIN en 1967) (9). Dans les autres cas le bilan calcique reste négatif sous traitement.

ROSE, dans un travail portant sur 5 cas d'ostéoporose primitive traitée par le fluorure de sodium (30 mg par jour), a constaté que seule l'adjonction de fortes doses de calcium positive le bilan calcique (89).

Les études cinétiques fournissent des résultats discordants. BERNSTEIN et coll. notent une augmentation de l'accrétion cinétique sous traitement (9). COHEN et RUBINI notent, chez 3 de leurs malades, une baisse de l'accrétion et de la résorption cinétique après 4 mois de traitement (25).

- Histologiquement, 5 des 8 malades traités par RIGGS et coll. depuis plus de 3 ans, présentaient un épaississement indubitable des travées osseuses des vertèbres et du bassin.

LA TOLERANCE DU FLUORURE DE SODIUM est bonne le plus souvent.

Remarquons que les troubles extra-osseux sont très rares chez les sujets atteints d'ostéosclérose fluorée. Les lésions dentaires ne s'observent que si l'intoxication a débuté dans l'enfance.

Des lésions du tubule rénal ont été constatées expérimentalement chez le rat (83 - 112).

Cependant, aucune altération rénale n'a été jusqu'à présent constatée chez l'homme. Il est néanmoins de bonne règle de PROSCRIRE L'EMPLOI DU FLUORURE DE SODIUM CHEZ LES INSUFFISANTS RENaux.

Seuls des TROUBLES DIGESTIFS à type de dyspepsie (anorexie, nausées, épigastralgies) sont signalés avec une grande fréquence. Un mauvais état digestif doit donc rendre prudent dans l'usage du fluorure de sodium chez l'homme. En outre, l'apparition des troubles digestifs peut être évitée lorsque le fluor est absorbé au cours des repas, ou lorsque les tablettes de fluor ont été recouvertes d'un revêtement de protection permettant au fluor d'atteindre directement l'intestin.

Quant aux autres troubles quelquefois signalés, ils paraissent soit très rares, soit de pathogénie fort douteuse.

EN CONCLUSION, SEUL LE FLUORURE DE SODIUM SEMBLE DONC CAPABLE D'INDUIRE UNE AUGMENTATION DE LA FORMATION OSSEUSE PAR STIMULATION DES OSTEOBLASTES AU COURS DE L'OSTEOPOROSE IDIOPATHIQUE, EN PARTICULIER CHEZ L'ADULTE JEUNE.

Si un apport calcique et vitaminique D suffisant est associé au traitement par le fluorure (dont la posologie optimale semble se situer entre 30 et 60 mg par jour), la résorption osseuse reste normale ou peut même diminuer.

Les valeurs de la formation osseuse vont donc dépasser les valeurs de la résorption et, non seulement la déperdition osseuse cesse, mais une augmentation de la masse osseuse semble même pouvoir être obtenue lorsque le traitement est suffisamment prolongé.

Le FLUORURE DE SODIUM SEMBLE DONC REPRESENTER LE MEILLEUR TRAITEMENT ACTUEL DE L'OSTEOPOROSE, ET TOUT PARTICULIEREMENT DE L'OSTEOPOROSE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE JEUNE. En effet, seul le fluor permet de stopper la déperdition osseuse et de constituer de l'os neuf au niveau du squelette, ce qui a pour effet de rendre réversible le processus ostéoporotique.

Un programme thérapeutique de lutte contre l'ostéoporose a été proposé par RIGGS et coll. (87).

Ce programme est une combinaison d'agents thérapeutiques dont chacun est utilisé dans un but bien spécifique :

Il associe :

- LE FLUORURE DE SODIUM (50 mg par jour) pour stimuler la formation osseuse.

- LE CALCIUM (1 g par jour) et LA VITAMINE D (50 000 unités 2 fois par semaine) pour permettre la minéralisation de la substance ostéoïde nouvellement formée, et pour prévenir un hyperparathyroïdisme secondaire.

- LES OESTROGENES pour diminuer la résorption osseuse.

Un tel traitement semble capable d'augmenter notablement la masse osseuse, d'empêcher la survenue de nouveaux tassements vertébraux et de nouvelles fractures des os périphériques.

Un recul de 5 ans environ est cependant nécessaire pour pouvoir juger de son efficacité réelle, et des études dans ce sens sont actuellement en cours.

CONCLUSION

Forme clinique relativement rare du syndrome ostéoporotique, l'ostéoporose idiopathique de l'adulte jeune a été diagnostiquée au cours de ces dernières années chez 3 malades hospitalisés au centre hospitalier d'AMIENS dans le service de monsieur le professeur QUICHAUD.

C'est à partir de ces trois observations que nous avons repris l'ETUDE DE CETTE AFFECTION dont l'aspect radio-clinique est assez proche de celui de l'ostéoporose commune.

CLINIQUEMENT, l'ostéoporose idiopathique de l'adulte jeune se révèle généralement par des douleurs, parfois par des fractures.

Les douleurs sont le plus souvent des rachialgies, localisées dans la plupart des cas au niveau du rachis lombaire, mais pouvant atteindre d'autres segments de la colonne vertébrale, en particulier le rachis dorsal.

Ces rachialgies évoluent sur le mode aigu ou chronique. Dans le premier cas, elles surviennent fréquemment à la suite d'un traumatisme souvent minime, et sont en rapport avec un tassement vertébral brusque. Parfois très intenses, elles peuvent nécessiter un repos prolongé au lit.

Les rachialgies chroniques succèdent le plus souvent à un accès douloureux paroxystique et sont rarement révélatrices de l'ostéoporose. Elles affectent le type mécanique, et sont vraisemblablement secondaires aux troubles de la statique et de la mécanique vertébrales engendrés par les tassements vertébraux.

Des fractures des os des membres peuvent également être révélatrices de la fragilité osseuse engendrée par la déperdition tissulaire osseuse caractérisant l'ostéoporose. Ces fractures doivent attirer l'attention lorsqu'elles sont consécutives à un traumatisme minime, ce qui est généralement le cas.

RADIOLOGIQUEMENT, l'ostéoporose idiopathique de l'adulte jeune se traduit par une hypertransparence osseuse diffuse, mais prédominant néanmoins au niveau du rachis et du bassin.

Les corps vertébraux ont un aspect caractéristique : les corticales sont amincies mais demeurent parfaitement dessinées, contrastant avec l'hypertransparence de l'os spongieux dont les travées horizontales s'estompent les premières, les travées verticales étant alors plus visibles que normalement.

A un stade plus avancé, tout dessin trabéculaire disparaît, et la vertèbre prend l'aspect de "vertèbre de verre".

Les radiographies révèlent en outre les tassements vertébraux qui sont souvent multiples. Il s'agit soit d'un tassement cunéiforme d'une vertèbre dorsale, soit d'une dépression d'un ou des deux plateaux d'une vertèbre lombaire, soit encore d'un tassement en galette.

Une cyphose dorsale, en rapport avec l'atteinte de plusieurs vertèbres dorsales, est souvent observée, en association avec une hyperlordose lombaire compensatrice.

Dans les formes sévères existe une atteinte des os périphériques se traduisant essentiellement par un amincissement des corticales des diaphyses des os longs.

AINSI, LES SIGNES OSSEUX CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES DE L'OSTÉOPOROSE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE JEUNE NE DIFFERENT PAS DE CEUX DE L'OSTÉOPOROSE COMMUNE.

Le fait insolite est leur survenue chez un sujet âgé de moins de 55 ans, le plus souvent un homme.

Chez la femme jeune, l'ostéoporose idiopathique est le plus souvent découverte après ou pendant une grossesse qui ne fait vraisemblablement que révéler une fragilité osseuse préexistante jusque-là ignorée.

Plus caractéristique de l'ostéoporose idiopathique de l'adulte jeune est l'association aux signes osseux de certaines manifestations extra-osseuses telles que des crises de coliques néphrétiques, une asthénie intense, des troubles nerveux, des troubles digestifs banaux.

DU POINT DE VUE BIOLOGIQUE, l'étude statique et dynamique du métabolisme phospho-calcique permet de mettre en évidence certaines anomalies qui n'existent pas dans l'ostéoporose commune : la calciurie est fréquemment élevée, contrastant avec une calcémie normale. La phosphorémie est souvent basse, alors que la phosphaturie est augmentée dans la moitié des cas. La clearance du phosphore est élevée ou à la limite supérieure de la normale, tandis que le taux de réabsorption tubulaire des phosphates est à la limite inférieure de la normale. Le taux des phosphatases alcalines sériques est généralement normal. L'hydroxyprolinurie est normale ou élevée.

Les épreuves dynamiques confirment l'ostéoporose. Au cours de l'épreuve d'hypercalciurie provoquée, l'excédent calciurique est supérieur à 50 % du calcium perfusé dans la moitié des cas, ce qui est tout à fait inhabituel dans l'ostéoporose commune.

Le bilan calcique est le plus souvent négatif. L'exploration isotopique au calcium 45 met en évidence, lorsqu'elle est pratiquée : une absorption intestinale vraie du calcium normale ou diminuée, un pool calcique et un turnover normaux ou diminués, une accrétion et une résorption cinétiques diminuées

en valeurs absolues, ou parfois normales. Cependant, la résorption est toujours supérieure à l'accrétion.

UNE BIOPSIE OSSEUSE doit être systématiquement pratiquée chez tout sujet jeune présentant une déminéralisation osseuse diffuse : ELLE SEULE PERMET D'AFFIRMER AVEC CERTITUDE LE DIAGNOSTIC D'OSTEOPOROSE, EN METTANT EN EVIDENCE UNE DIMINUTION DU VOLUME ABSOLU OSSEUX EN-DESSOUS DES VALEURS NORMALES POUR L'AGE ET LE SEXE DU MALADE.

La biopsie osseuse permet en outre de mesurer la surface de formation ostéoblastique, qui est diminuée, et la surface de résorption ostéoclastique active qui est normale, ou plus rarement augmentée.

Seule la mesure de ces deux paramètres permet d'apprécier avec précision la formation osseuse et la résorption osseuse contemporaines de la biopsie.

Il apparaît ainsi que lorsque la résorption osseuse est normale, les valeurs de la formation sont plus faibles que chez le sujet normal, et que ce déséquilibre s'accroît encore lorsque la résorption est accrue.

LE TROUBLE MAJEUR SEMBLE DONC ETRE UNE PERTE PROGRESSIVE DE LA CAPACITE DE REMPLACER PAR UNE OSTEOFORMATION EQUIVALENTE LA QUANTITE DE TISSU OSSEUX PRELEVE PAR LA RESORPTION OSTEOCLASTIQUE.

LA PATHOGENIE de l'ostéoporose idiopathique de l'adulte jeune reste en grande partie obscure.

L'hypothèse qui semble actuellement la plus vraisemblable, formulée par BORDIER et coll., fait d'une FUIITE PHOSPHOREE RENALE le trouble primitif : il semblerait en effet que la carence en phosphore puisse retarder la transformation des ostéoclastes en ostéoblastes, et réduire l'activité de ces derniers.

L'ostéoporose idiopathique de l'adulte jeune apparaît donc maintenant comme une affection bien individualisée, dont le diagnostic se heurte en pratique à deux types de difficultés :

- toutes les déminéralisations osseuses diffuses chez l'adulte jeune ne sont pas des ostéoporoses, et celles-ci doivent, dans un premier temps, être distinguées des ostéolyses (en rapport avec une atteinte néoplasique de l'os, ou avec une hyperparathyroïdie), et de l'ostéomalacie.

- l'ostéoporose idiopathique doit, dans un deuxième temps, être distinguée des ostéoporoses secondaires, qui sont d'ailleurs plus fréquentes.

POUR AFFIRMER LE CARACTERE IDIOPATHIQUE DE L'OSTEOPOROSE, IL FAUT DONC QUE LE BILAN ETIOLOGIQUE SOIT TOTALEMENT NEGATIF, EN PARTICULIER LE BILAN ENDOCRINIEN ET LE BILAN DIGESTIF.

Dès que le diagnostic a été porté avec certitude, le traitement doit être mis en oeuvre sans aucun retard. En effet, l'évolution de l'ostéoporose idiopathique de l'adulte jeune est sévère. En quelques années, de nombreux tassements vertébraux peuvent survenir, à l'origine parfois d'une impotence complète, dramatique chez un malade jeune.

LES MEDICATIONS UTILISEES peuvent être classées en deux groupes, selon leur mode d'action :

- au premier groupe appartiennent les médications dont l'effet primaire est de diminuer la résorption osseuse.

Ce sont les androgènes et les anabolisants de synthèse, les oestrogènes, le calcium et la calcitonine associée à une calcithérapie ou utilisée à des doses faibles et de manière discontinue.

Certes, ces substances ont un effet immédiat favorable et PERMETTENT DE JUGULER LES POUSSEES EVOLUTIVES DE L'OSTEOPOROSE.

Malheureusement, l'amélioration qu'elles apportent est transitoire car elles déterminent secondairement une diminution de la formation osseuse. Ainsi, la perte de tissu osseux, stoppée ou simplement freinée pendant les premiers mois du traitement, reprend. En tous cas, une augmentation de la masse osseuse n'est jamais obtenue, ce qui explique que la radio-densité osseuse ne soit jamais modifiée par ce traitement.

- au second groupe appartient le FLUORURE DE SODIUM dont l'effet primaire est une augmentation de la formation osseuse ostéoblastique.

La minéralisation de la substance ostéοide formée sous l'influence du fluorure nécessite l'adjonction de calcium et de vitamine D.

La posologie doit être comprise entre 30 et 60 mg par jour pour que la stimulation ostéoblastique soit constante, et que l'os nouveau soit morphologiquement normal.

L'administration de calcium permet en outre d'éviter la survenue d'un hyperparathyroidisme secondaire à l'hypocalcémie que tend à provoquer l'augmentation de la formation osseuse.

LE FLUORURE DE SODIUM, QUI EST LE PLUS SOUVENT BIEN TOLERE, APPARAÎT DONC COMME LE MEILLEUR TRAITEMENT ACTUEL DE L'OSTEOPOROSE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE JEUNE, permettant seul d'obtenir une augmentation de la masse osseuse.

L'association des oestrogènes pourrait encore améliorer les résultats du fait de leur effet anti-ostéolytique.

Cependant, AVANT DE PORTER UN JUGEMENT DEFINITIF, IL FAUT ATTENDRE ENCORE QUELQUES ANNEES, AFIN QUE PUISSENT ETRE ETUDIES LES EFFETS A LONG TERME DU FLUORURE SUR LES OS DES MALADES DONT LE TRAITEMENT N'A ETE MIS EN OEUVRE QUE RECEMMENT.

BIBLIOGRAPHIE

1. - ADAMS P., JOWSEY J.

Bone and mineral metabolism in hyperthyroidism : an experimental study
Endocrinology, 1967, 81, 735.

2. - ALBRIGHT F., REIFENSTEIN E.C., FORBES A.P.

Conference on metabolic aspects of convalescence
including bone and wound healing.
Transactions of the sixth meeting, Josiah Macy Jr.
Foundation, NEW YORK, 1944, 148.

3. - ANGLEJAN G.D', TEYSSEDOU J.P.

Le traitement de l'ostéoporose par le fluorure de sodium.
Vie Médicale, 32, octobre 1970- 3, 4333 - 4338.

4. - BAUD C.A., SIEBENTHAL J. de, LANGER B., TUPLING M.R., MACH R.S.

Effets de l'administration prolongée de la thyrocalcitonine dans
l'ostéoporose sénile humaine.
Etude clinique, histologique et microradiographique.
Schw. Med. Wschr., 1969, 99, 657-660.

5. - BAUER G.C.H., CARLSSON A., LINDQUIST B;

Accrétion rate of bone salt in osteoporosis studied by means of ³² P.
Acta Med. Scand., 1957, 158, 139-142.

6. - BAXTER J.D., BONDY P.K.

Hypercalcemia of thyrotoxicosis.
Ann. Inter. Med., 1966, 65, 429-442.

7. - BAYLINK D., WERGEDAL J., STAUFFER M.

Formation, mineralization and resorption of bone in hypophosphatemic rats.

J.Clin. Invest., 1971, 50, 2519-2530.

8. - BEC PH.

La calciurie, rôle du rein dans la régulation de la calciurie.

Principales variations pathologiques et principes thérapeutiques.

Rev. Med. Toulouse, 1970, 6, 473.

9. - BERNSTEIN D.S., COHEN P.

Use of sodium fluoride on the treatment of osteoporosis.

J. Clin. Endocr. Met., 1967, 27, 197.

10. - BERNSTEIN D.S., SADOWSKY N., HEGSTED D.M., STARE F.J.

Prevalence of osteoporosis in high and low fluoride areas in NORTH-DAKOTA.

J.Amer. Med. Ass., 1966, 148, 499-504.

11. - BERTHAUX P., BECK H.

Le métabolisme phospho-calcique.

E.M.C., Nutrition, Fasc. 10504 C10, (4-1967)

12. - BLOCH-MICHEL H., MILHAUD G., COUTRIS G., WALTZING P., CHARRET A., MORIN Y., VERGER G., DUSSART N.

Traitement au long cours de l'ostéoporose par la thyrocalcitonine. A propos de 7 observations.

Rev. Rhum., 1970, 37, 629-638.

13. - BLOCH MICHEL H., MILHAUD G., WALTZING P.

Utilisation thérapeutique de la calcitonine in : Problèmes actuels d'endocrinologie et de nutrition. Les hormones et le calcium, 1971, 189-232.

14. - BODANSKY A.

Phosphatase studies : Determination of serum phosphatase factors influencing accuracy of determination.

J. Biol. Chem., 1933, 101, 93-104.

15. - BORDIER PH.

Les ostéoporoses survenant chez des gastrectomisés ou des cirrhotiques (rapport de 12 observations).

In : L'ostéoporose, Symposium, Centre Du Metabolisme phospho-calcique, 1963, PARIS, 1964, Masson et Cie edit., 159-165.

16. - BORDIER PH., MIRAVET L., HIOCO D.

Young adult osteoporosis. In : Clinics in endocrinology and metabolism, Vol.2, n° 2, July 1973, 277-292.

17. - BORDIER PH., SEZE S., MIRAVET L., BERBIR N.

Physiopathologie de l'ostéoporose de l'adulte jeune.
Sem. Hop. PARIS, 1974, 50, 3, 197-206.

18. - BORDIER PH., TUN CHOT S.

Quantitative histology of metabolic bone disease.
J. Clin. Endocr., 1972, 1, 197-215.

19. - BORDIER PH., TUN CHOT S.

Histological aspects of bone remodelling, with special reference to the effects of parathyroid hormone and vitamin D.
In "Clinical aspects of metabolic bone disease".
Boy Frame R., Parfitt A. M., Duncan H., AMSTERDAM, EXCERPTA MEDICA, 1973, 95-102.

20. - BURROWS H.J., GRAHAM G.

Spinal osteoporosis, cause unknown.
Ann. Rheum. Dis., 1947, 6, 129-145.

21. - CAMUS J-P., PRIER A.

L'ostéoporose mastocytaire.
Concours Médical, 12 Mai 1973, 95, n° 19, 3437.

22. - CANIGGIA A., GENNARI C., BENCINI N., CESARI L., BORELLO G.

Calcium metabolism and 47 calcium kinetics before and after long term thyrocalcitonin treatment in senile osteoporosis.
Clin. Sci., 1970, 38, 397-407.

23. - CASS R.M., CROFT J.D., PERKINS P., NYE W., WATERHOUSE P., TERRY R.

New bone formation in osteoporosis following treatment with sodium fluoride.

Arch. Intern. Med., 1964, 118, 111.

24. - CHALMERS J., CONACHER W.D.H., GARDNER D.L., SCOTT P.J.

Osteomalacia, A common disease in elderly women.

J. Bone And Joints Surg., 1967, 49-B, 403-423.

25. - COHEN P., RUBINI M.E.

The treatment of osteoporosis with sodium fluoride.

Clin. Orthop., 1965, 40, 147.

26. - COPP D.H., CAMERON E.C., CHENEY B.A., DAVIDSON A.G.F., HENZE K.G.

Evidence for calcitonin. A new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium.

Endocrinology, 1962, 70, 638.

27. - COURBON J.

Exploration du métabolisme phospho-calcique.

In : Feuillet du Praticien, 34, n° 8, Août-Septembre 1969, 451-460.

28. - COURBON J.

Diagnostic d'une déminéralisation diffuse.

In : Feuillet du Praticien, 34, n° 8, Août-Septembre 1969, 479-484.

29. - COURBON J.

Osteomalacies vitamino-résistantes de l'adulte.

In : Feuillet du Praticien, 34, n° 8, Août-Septembre 1969, 475-478.

30. - CROUZET J.

Les signes osseux de l'hyperparathyroïdisme primitif.

Vie médicale, 3, Janvier 1972/3, 289-292.

31. - DEBOVE F., NENEST D., CUISINIER GLEIZES I., MATHIEU H.

Stimulation de l'ostéolyse périostéocytaire par la carence en phosphore
PARIS, C.R.Acad. Sci., 1972, 274 (Série D), 3273.

32. - D'ESHOUGUES J.R.

Ostéoporoses de l'adulte.

E.M.C., Appareil Locomoteur, Fasc. 14027 G 10, (11-1967)

33. - FISKE C.H., SUBBAROW Y.

The colorimetric determination of phosphorus.

J. Biol. Chem., 1925, 66, 375-400.

34. - FRASER S.A., ANDERSON J.B., SMITH D.A., WILSON G.M.

Ostéoporosis and fractures following thyrotoxicosis.

Lancet, 1971, 1, 981-983.

35. - GALLAGHER J.C., AARON J., HORSMAN A., WILKINSON R., NORDIN B.E.C.

Corticosteroid osteoporosis.

In Clinics in endocrinology and metabolism, Vol.2,

n° 2, July 1973, 355-368.

36. - GARNER A., BALL J.

Quantitative observations on mineralised and inmineralised

bone in chronic renal azotemia and intestinal malabsorption syndrome

J. Path. Bact., 1966, 91, 545-561.

37. - GONTHIER F., RICHARD A.

La thyrocalcitonine.

G.M. de France, Mai 1970, 77, n° 15, 3331.

38. - GRAS J.P.

Diagnostic des ostéoses raréfiantes de l'adulte.

Med. Interne, Mars 1973, 8, n° 3, 191.

39. - GUILLIEN P.

Hyperparathyroidisme secondaire.

Vie Médicale, 3, Janvier 1972/3, 301-306.

40. - HENRARD J.C.

Osteoporose.

In Feuilletts du Praticien, 34, n°8, Août-Septembre 1969, 461-469.

41. - HENRARD J.C.

Osteomalacie d'apport.

In Feuilletts du Praticien, 34, n° 8, Août-Septembre 1969, 469-474.

42. - HERNBERG C.A., JAKOBSON T.

Urinary excretion of calcium and 17 ketogenic steroids in hyperthyroidism.

Acta Med. Scand., 1964, 175, Suppl. 412, 151-158.

43. - HIOCO D.

Les explorations biologiques phospho-calciques dans l'ostéoporose.

In l'ostéoporose, Symposium, Centre Du Metabolisme

Phospho-Calciq, 1963, PARIS, 1964, MASSON et Cie Edit., 199-215.

44. - HIOCO D., BORDIER PH., MIRAVET L., DENYS H., TUN CHOT S.

Effets métaboliques de l'administration prolongée de la calcitonine chez l'homme.

Ann. Endoc., 1970, 31, 707-714.

45. - HIOCO D., DENIS F., BRODATY I., SEZE S.DE.

Traitement de l'ostéoporose par perfusions calciques répétées.

Rev. Rhum., Mars 1973, 40, n° 3, 163-169.

46. - HIOCO D., MIRAVET L., BORDIER PH.

Physiopathology and treatment of osteoporosis in younger men.

In : Bone and Tooth, LONDON, PERGAMON PRESS, 1964, 365-397.

47. - HIOCO D., MIRAVET L., BORDIER PH., MATRAIT H., SEZE S. DE.

Hypercalciurie idiopathique et ostéoporose (Abstract.).

Calc. Tis. Res., 1968, 2, 61.

48. - HIRSCH PF., GAUTHIER G.F., MUNSON P.L.

Thyroid hypocalcemic principle and recurrent laryngeal nerve injury as factors affecting the response to parathyroidectomy in rats.

Endocrinology, 1963, 73, 244.

49. - HUBAULT A.

Conduite pratique devant une décalcification étendue.
(Adultes et sujets âgés).

Rev. Prat., 5 Avril 1973, 23, 1832.

50. - JACKSON W.P.U.

Osteoporosis of unknown cause in younger people;
Idiopathic osteoporosis.

J. Bone Joint Surg., 1958, 40-B, 420-441.

51. - JAFFIOL C., BALDET L.

Anomalies métaboliques au cours de l'hyperthyroïdisme.
Vie Médicale, 8, Février 1970/4, 1149-1158.

52. - JOLLY S.S., SINGH B.M., MATHUR OC.

Endemic fluorosis in PUNJAB (INDIA).

Amer. J. Medic., 1969, 47, 553-1158.

53. - JOWSEY J., RIGGS B.L., GOLDSMITH R.S., KELLY P.J., ARNAUD C.D.

Effects of prolonged administration of porcine calcitonin
in post-menopausal osteoporosis.

J. Clin. Endocrinol. Metabol., 1971, 33, 752-758.

54. - JOWSEY J., RIGGS B.L., KELLY P.J., HOFFMAN D.L.,

Effect of combined therapy with sodium fluoride,
vitamin D and calcium in osteoporosis.

Am. J. Med., 1972, 53, 43-49.

55. - JOWSEY J., SCHENK R.K., REUTTER F.W.

Some results of the effects of fluoride on bone
tissue in osteoporosis.

J. Clin. Endoc., 1968, 28, 869.

56. - KEHR A., TOULEMONDE F., RABY C.

Héparinothérapie et ostéoporose.

Nouv. Presse Med., 1973, 2, 23, 1585-1587.

57. - KENT W.U., FROST H.M.

Formation osseuse dans l'ostéoporose : Taux d'apport mesuré par marquage a la tétracycline.

Internat. Med. Dig., Mars 1970, 86, 3, 117.

58. - KUNTZ D.

Traitement moderne de l'ostéoporose.

Vie Médicale, 30, Octobre 1973/1.

59. - KUNTZ D., RYCKEWAERT A.

L'ostéoporose commune. A propos du traitement par la calcitonine.

Nouv. Presse. Med., 1973, 2, 1862.

60. - KUNTZ D., TEYSSEDOU J.P., AMOUROUX J., BORDIER PH., RYCKEWAERT A.

Résultat du traitement prolongé de l'ostéoporose commune par la calcitonine de porc.

Rev. Rhum., 1973, 10, 565-571.

61. - LANGER B., SIEBENTHAL J.DE, BAUD L., BAUD C.A., MACH R.S.

Effets de l'administration prolongée de diverses calcitonines dans l'ostéoporose humaine. Etude clinique, histologique et microradiographique.

Ann. Med. Int., 1971, 2, 149-155.

62. - LANHAM C.

Les ostéoporoses de la femme jeune.

In : L'ostéoporose, Symposium, Centre du Métabolisme Phospho-Calcique, 1963, PARIS, 1964, MASSON et Cie Edit., 138-148.

63. - LICHTWITZ A., SEZE S. DE, BORDIER PH., HIOCO D., MIRAVET L.

Diagnostic des ostéopathies par le test au phytate de sodium.

Sem. Hop. PARIS, 1961, 37, 2819.

64. - LICHTWITZ A., SEZE S. DE., HIOCO D., BORDIER PH.

Technique et valeur des tests d'exploration dynamique du squelette. Path. et Biol., 1960, 8, 1795.

65. - LICHTWITZ A., SEZE S.DE , HIOCO D., BORDIER PH.

Les explorations dynamiques du squelette dans les maladies de l'ostéoidose (Ostéoporose, Ostéomalacie, Ostéoporomalacie)
Ann. Endocrinol., 1960, 21, 377- 392.

66. - LICHTWITZ A., SEZE S. DE , HIOCO D., MIRAVET L., LANHAM C., PARLIER R.

Les formes entéro-rénales du diabète calcique.
Rein et foie, VITTEL, 1962, 4, 55.

67. - MANIGAND G.

L'ostéose fluorée.
Rev. Prat., 1971, 21, 23, 3467-3478.

68. - MERONEY E.G., RUBINI M.E., ROSCH P.J., AUSTEN F.K., HERNDON E.G., BLYTHE W.B.

Decreased density of bone; An etiologic approach to diagnosis.
Metabolism, 1959, 8, 293-375.

69. - MERTZ W.A., SCHENK R.K.

A quantitative histological study on bone formation in human cancellous bone.
Acta Anat. (Basel), 1970, 76, 1-15.

70. - MEULENGRACHT E.

Osteomalacia of the spinal column from deficient diet or from disease of the digestive tract.
Acta Med. Scand., 1939, 101, 138-156.

71. - MEUNIER P., COURPRON P., EDOUARD C., BERNARD J., BRINGUIER J., VIGNON G.

Physiological senile involution and pathological rarefaction of bone
In : Clinics In Endocrinology And Metabolism, Vol.2, n° 2,
July 1973, 239-256.

72. - MILHAUD G.

La thyrocalcitonine : les connaissances actuelles et les applications cliniques.
Rev. Prat., 21 Fev. 1968, 18, n° 6, 825.

73. - MILHAUD G., AUBERT J.P.

Exploration du métabolisme calcique chez l'homme à l'aide du calcium 45.

Path. Biol., 1958, 6, 405-411.

74. - MILHAUD G., BLOCH MICHEL H., COUTRIS G., MORIN Y., ROAUD J.P.

Effets de la thyrocalcitonine de porc sur l'ostéoporose humaine.
C.R. Acad. Sci. (PARIS), 1969, 268, 3100-3102.

75. - MIRAVET L., LANDRON A.

Etudes cinétiques avec le calcium 45 dans l'ostéoporose.

In : L'ostéoporose, Symposium, Centre du Métabolisme phospho-Calciqye, 1963, PARIS, 1964, MASSON et Cie Edit., 74-86.

76. - MOLLER P.F., GUDJONSSON S.V.

Massive fluorosis of bones and ligaments.

Acta Radiol., 1932, 13, 269-294.

77. - NORDIN B.E.C.

Clinical signifiance and pathogénésis of osteoporosis.

British Med. Jour., 1971, 1, 571-576.

78. - NORDIN B.E.C.

Ostéoporosis.

In : Clinics In Endocrinology And Metabolism,
Vol.2, n° 2, July 1973.

79. - OLAH A.J., DAMBACHER M., HAAS H.G.

Histological effects of calcitonin in bone diseases.

Calc. Tiss. Res., 1970, 154, 154.

80. - PANSU D., CHAPUY M.C., BERNARD J.

Traitement des ostéoses décalcifiantes de l'adulte.

La Clinique, Dec. 1969, 64, 851-858.

81. - PARLIER R., HIOCO D.

Le traitement de l'ostéoporose.

In : L'ostéoporose, Symposium, Centre du Métabolisme
Phospho-Calciqne, 1963, PARIS, 1964, MASSON et Cie
Edit., 234-249.

82. - PROCKOP D.J., UDEFRIEND S.

A specific method for the analysis of hydroxyproline in tissue
and urine.

Analyt. Biochem., 1960, 1, 228-239.

83. - RAMSEYER W.F., SMITH C.E.H., MAC CAY C.M.

Effects of sodium fluoride administration on body changes in old rats
J.Geront., 1957, 12, 14-19.

84. - RASSMUSSEN H., BORDIER PH.

The cellular basis of metabolic bone disease.

New Engl. J. Med., 1973, 269, 25-32.

85. - REIFENSTEIN E.C., ALBRIGHT F., WELLS S.L.

Accumulation, interprétation and presentation of data pertaining
to metabolic balances, notably those of calcium, phosphorus and
nitrogen.

J. Clin. Endocr., 1945, 5, 367-395.

86. - REISS E.

Primary hyperparathyroidism : A simplified approach to diagnosis.
Med. Cl. North Amer., 1970, 54, 131-139.

87. - RIGGS B.L., JOWSEY J., KELLY P.J., HOFFMAN D.L., ARNAUD C.D.

Studies on pathogénésis and treatment in postmenopausal and senile
osteoporosis.

In : Clinics In Endocrinology And Metabolism,
Vol.2, n° 2, July 1973, 317-332.

88. - ROBERT M., DUBOIS D., LEMEE F., FILLASTRE J.P.

Hypercalciurie idiopathique.

Rev. Prat., 1972, 22, 15, 2403-2416.

89. - ROSE G.A.

A study of the treatment of osteoporosis with fluoride therapy and high calcium intake.

Proc. Roy. Soc. Med., 1965, 58, 436-440.

90. - ROTTERDAM M.

Diagnostic et conduite à tenir devant une déminéralisation diffuse.

Cah. Int. De Med., Appareil Locomoteur, III, Os (3), n° 72,
28 Avril 1973.

91. - ROTTERDAM M., VILLIAUMEY J., LARGET-PIET B., DI MENZA C.

Comment résoudre les problèmes soulevés par une déminéralisation diffuse du squelette chez l'adulte.

Les Entret.De Bichat-Médecine, 1973.

Livres n° 395, 473.

92. - RYCKEWAERT A.

Syndrome ostéomalacique et syndrome rachitique

In : Physiopathologie Des Maladies Des Os Et Des Articulations,
BAILLERE Ed., 1970, PARIS, 1 Vol., 224-272.

93. - RYCKEWAERT A., BORDIER PH., MIRAVET L., ANTONINE A.

L'ostéose thyroïdienne.

Sem. Hop., PARIS, 1968, 44, 222-228.

94. - RYCKEWAERT A., KUNTZ D., TEYSSEDOU J.P., TUN CHOT S., BORDIER PH.,
HIOCO D.

Etude histologique de l'os des sujets ostéoporotiques en traitement prolongé par le fluorure de sodium.

Rev. Rhum., 1972, 39, 10, 627-634.

95. - RYCKEWAERT A., LANHAM C.

L'ostéogénèse imparfaite observée à l'âge adulte.

In : L'ostéoporose, Symposium, Centre Du Métabolisme Phospho-Calciq, 1963, PARIS, 1964, MASSON Et Cie, Edit., 112-122.

96. - SAVILLE P.D.

The syndrome of spinal ostéoporosis

In : Clinics In Endocrinology And Metabolism, Vol.2, n° 2, July 1973, 177-186.

97. - SCHENK R.K., MERTZ W.A., MULLER J.

A quantitative histological study on bone resorption in human cancellous bone.

Acta Anat. (Basel), 1969, 74, 44-53.

98. - SCHWARZENBACH G.

Complexometric titrations.

Translated By H. IRVING, NEW-YORK, Interscience (1957).

99. - SEZE S. DE.

L'ostéoporose idiopathique de l'homme jeune.

In : L'ostéoporose, Symposium, Centre Du Métabolisme Phospho-Calciq, 1963, PARIS, 1964, MASSON Et Cie Edit., 123-137.

100. - SEZE S.DE., DREYFUS P., SELMES J.

Déminéralisation osseuse et affections du tube digestif de l'adulte.

Cah. Coll. Med. Hop. PARIS, Oct. 1969, 10, 963.

101. - SEZE S. DE., HIOCO D.

L'ostéoporose idiopathique de l'adulte jeune.

Rev. Rhum., 1971, 38, 2, 83-90.

102. - SEZE S.DE., HIOCO D., MATRAJT H., TUN CHOT S., HUBAULT A., DREYFUS P.

Ostéoporose et mastocytose.

Sem. Hop., PARIS, 1968, 44, 1609-1615.

103. - SEZE S. DE., RYCKEWAERT A.

Ostéoporoses.

Collection Médico-Chirurgicale, Os et Articulations, 239-246.

104. - SHAFFER A.B., GREGORY D.H.

Calcium malabsorption in hyperthyroidism.

Gastroenterology, 1972, 63, 235-239.

105. - SINGH A., JOLLY S.S., BANSAL B.C.

Skeletal fluorosis and its neurological complications.

Lancet, 1961, 1, 197-200.

106. - SINGH A., RIGGS B.L., BEABOUT J.W., JOWSEY J.

Femoral trabecular pattern for evaluation of spinal osteoporosis.

Mayo Clinic. Proc., 1973, 48, 184.

107. - SMITH D.A., FRASER S.A., WILSON G.M.

Hyperthyroidism and calcium metabolism.

In : Clinics In Endocrinology And Metabolism,

Vol.2, n°2, July 1973, 333-354.

108. - SMITH D.M., JOHNSTON C.C. JR., YU P.L.

Mesure in vivo de la masse osseuse.

Son emploi dans les états de déminéralisation comme l'ostéoporose.

J. Amer. Med. Ass., 17 Janv. 1972, 219, 3, 325-329.

109. - SORIANO M., MANCHON F.

Radiological aspects of a new type of bone fluorosis-Periostitis deformans.

Radiology, 1966, 87, 1089-1094.

110. - STANBURY S.W.

Ostéomalacie.

Clin. Endoc. Metabol., 1972, 1, 239-266.

111. - SYMPOSIUM.

L'ostéoporose, Centre Du Mé... me Phospho-Calciue.

PARIS, 1963, 1 Vol., 262 p., PARIS, 1964, MASSON Et Cie Edit.

112. - TAYLOR J.M.

Chronic toxic effects of fluoride on the rat kidney.

II - Chronic effects.

Toxical Appl. Pharmacol., 1961, 3, 290-314.

113. - VIGNON G., DURANT J., MEGARD M., PANSU D.

Traitement des ostéoses décalcifiantes de l'adulte.

Rev. Lyon. Med., 22 Avril 1966, 16, 239.

114. - VIGNON G., PANSU D., CHAPUY P.

Les ostéoses décalcifiantes par malabsorption de l'adulte.

Le concours Médical, 5 Juillet 1969, 91, 5733.

115. - VILLIAUMEY J.

Etude du métabolisme du calcium et de la physiopathologie osseuse
par les radio-isotopés.

Sem. Des Hopitaux, 1967, 43, 994-1003.

116. - VILLIAUMEY J.

L'ostéoporese décalcifiante de l'entéropathie au gluten chez l'adulte

Rhumatologie, Août-Septembre 1968, 20, 267.

117. - WILLS M.R.

Normocalcemia primary hyperparathyroidism.

Lancet, 1, 1971, 849.

TABLE DES MATIERES

	pages
<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>PREMIERE PARTIE : OBSERVATIONS</u>	6
OBSERVATION n° 1	7
OBSERVATION n° 2	12
OBSERVATION n° 3	17
<u>DEUXIEME PARTIE : DIAGNOSTIC</u>	22
I. <u>SIGNES CLINIQUES</u>	23
II. <u>SIGNES RADIOLOGIQUES</u>	30
III. <u>SIGNES BIOLOGIQUES</u>	34
A. METHODES D'INVESTIGATION	35
B. RESULTATS	44
IV. <u>SIGNES HISTOLOGIQUES</u>	53
V. <u>DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL</u>	62
A. DEMINERALISATIONS DIFFUSES DU SQUELETTE NON OSTEOPOROTIQUES	65
1°) LES OSTEOLYSES	65
2°) L'OSTEOMALACIE	72
B. OSTEOPOROSES SECONDAIRES	79
<u>TROISIEME PARTIE : PHYSIOPATHOLOGIE ET TRAITEMENT</u>	88
I. <u>PHYSIOPATHOLOGIE</u>	89
II. <u>TRAITEMENT</u>	90
A. TRAITEMENT CLASSIQUE	102
B. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES NOUVELLES	107
<u>CONCLUSION</u>	117
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	

